

علم الجنين الطبي لـ لانغمان

Langman's Medical Embryology

تأليف

T.W. Sadler

ترجمة

أ.د. الطاهر عثمان علي

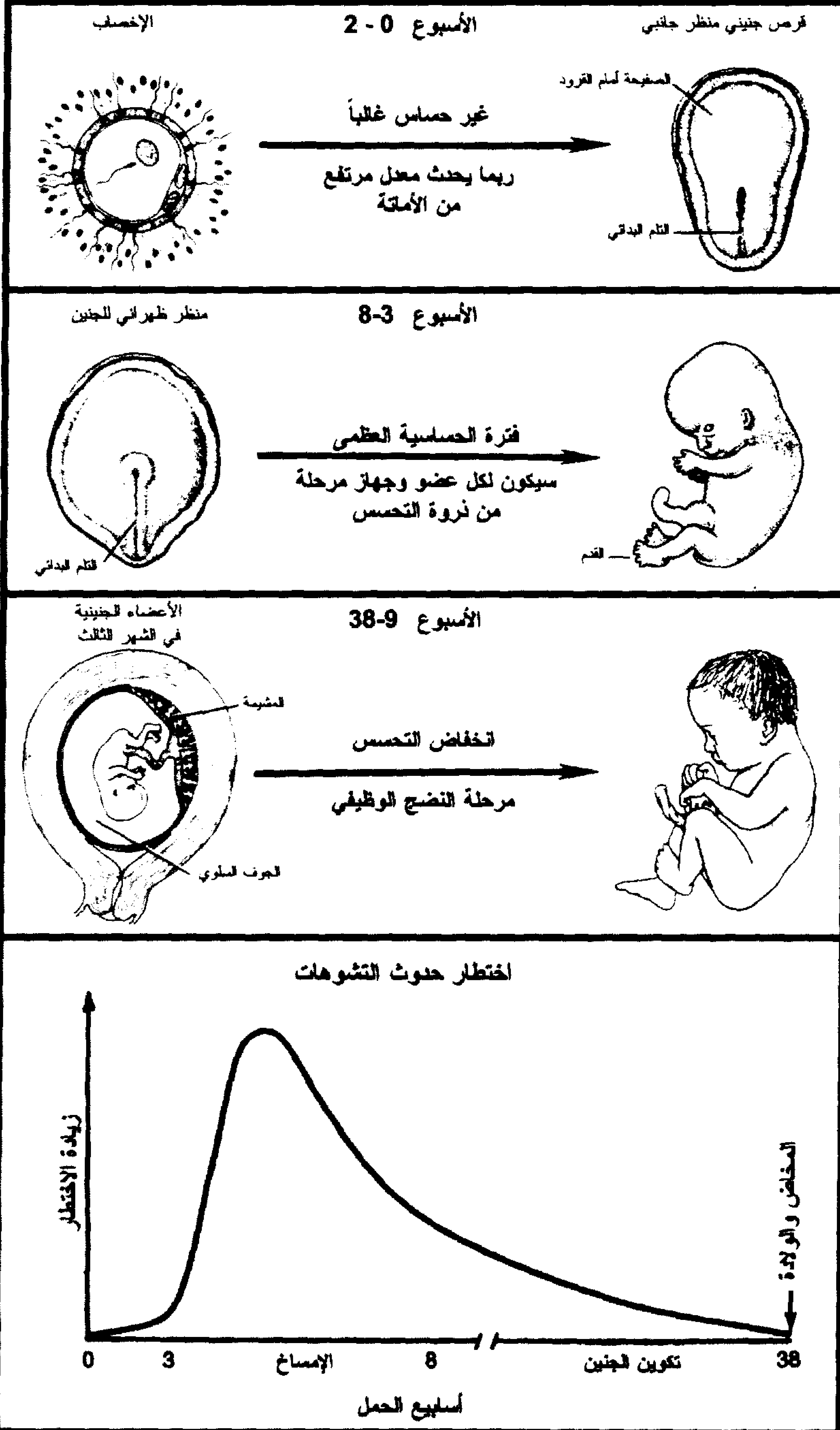
أ.د. ضياء الدين الجمّاس

د. محمد فريد السباعي

مراجعة

أ.د. صادق فرعون

مراحل الاستعداد والحساسية للإمساخ



تطور الجنين عبر الأيام

اليوم 4 الكيسة الأريمية المبكرة

اليوم 3 التوتية

اليوم 2 مرحلة الخلية الثنائية

اليوم 1 الإخصاب

اليوم 10-11 المضغة في الرحم بعد 10-11 يوماً من الإباضة
الجسم الأصفر الجسم الأصفر الإباضة نضج الجريبي
الحملي
انغراس المضغة
الغدة
الصفيحة المكتنزة
الصفيحة الأسفنجية
الصفيحة القاعدية

اليوم 9 البانية التغذوية مع الجوبات
الجوبات
الجوف الخارجي العام

اليوم 8
القرص الإنتاشي الثنائي الصفائح

اليوم 18 الحواف القاطعة للملى
التلم البدائي

اليوم 17 هجرة الأديم المتوسط
الصفيحة القردوبية
أو النتوء الرأسي
العقدة البدائية

اليوم 16 القرص الإنتاشي الثلاثي الصفائح
الأديم الظاهر
الأديم الباطن
الأديم المتوسط

اليوم 15 منظر ظهراني للمضغة
التلم الابتدائي

اليوم 24-25 تشكل الزغابات
وعاء دموي
اللحمة المتوسطة
الأرومة الغاذية الخلوية
المخلى
الزغابات الانتهائية
الزغابات الثانوية
الزغابات الأولية

اليوم 23 الجسم العصبي القحفي
التلم العصبي الذنبي

اليوم 22
الانغلاق
التلم العصبي

اليوم 32 المضغة في الجوف المشيمائي

اليوم 31
برعم الذيل

اليوم 30 نماء الوجه
العين
التورم الفكي
الوحاء الأنفية

اليوم 29 براعم الذراع والساق
الحبل السري

اليوم 39 المشتقات الأديمية
الجيبات البلعومية
المعي الأمامي
الكبد
البنكرياس
المثانة
المعي المتوسط
المعي المؤخر

اليوم 38
أشعة الأصابع
أشعة القدم

اليوم 37 نماء الوجه
تورم الأنفي الإنسي
تورم الأنفي الوحشي
الوهدة الأنفية

اليوم 36 الفتق السري الفيزيولوجي
تورم العين
ابتداء العنق

اليوم 46
المشيمة
الساقط المحفظي
الكيس المعي
لمعة الرحم

اليوم 45
الفتق السري

اليوم 44 نماء الوجه
التورم الأنفي الإنسي
التورم الفكي
التلم الأنفي الدمعي

اليوم 43
الأصابع
أشعة القدم

تطور الجنين عبر الأيام

الأسبوع 1 للنساء	اليوم 7-6 الحوادث في خلال الأسبوع الأول 30 ساعة 4 أيام 4 أيام 5-$4\frac{1}{2}$ أيام 6-$5\frac{1}{2}$ أيام 12-24 ساعات		اليوم 5 الكيسة الأريمية المتأخرة الباقية التغذوية كتلة الخلايا الباطنة
الأسبوع 2 للنساء	اليوم 14 القرص الجنيني، منظر ظهراني الصفيحة أمام القردود التلم البدائي	اليوم 13 بدء الدوران في المشيمة الرحمية السلي الكيس المحي الجوف المشيمائي	اليوم 12 الأوعية الباقية التغذوية والأوعية الأمومية
الأسبوع 3 للنساء	اليوم 21 مقطع عرضاني على طول منطقة الجسيدة الأديم المتوسط الوعائي جسيدة الجوف العابر داخل المضغة	اليوم 20 ظهور الجسيدات التلم العصبي جسيدة	اليوم 19 تشكل الجهاز العصبي المركزي الصفيحة العصبية
الأسبوع 4 للنساء	اليوم 28 زاوية العين برعم الذراع	اليوم 27	اليوم 26 الأقواس الخيشومية انتفاخ القلب
الأسبوع 5 للنساء	اليوم 35 الأقواس والفلوح الخيشومية تورم القلب الطوي القوس الفكية القوس اللامية	اليوم 34 تطور البرعم الطرفي المرفق صفيحة اليد صفيحة القدم	اليوم 33 السلي الكيس المحي السويقة الموصلة
الأسبوع 6 للنساء	اليوم 42	اليوم 41 الزغابات المشيمائية الكيس المحي السلي	اليوم 40 الجنين داخل الرحم الجوف المشيمائي الجوف السلوي المشيمة الكيس المحي
الأسبوع 7 للنساء	اليوم 49 الأغشية الجنينية في الشهر الثالث المشيمة الجوف السلوي	اليوم 48 القدم	اليوم 47 الأصابع

اليوم 27

رقم الجسيدة	اليوم التقريبي
	[illegible]
[illegible]	20
[illegible]	21
[illegible]	22
[illegible]	23
[illegible]	24
[illegible]	25
[illegible]	26
[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]
[illegible]	30

المنظمة العربية
للتـــربــيـة والثقـــافـــة والـــعـــلـــوم



المركز العربي
للتعريـــب والترجمة والتألـــيف والنشر

علـــم الجنين الطبي لـِ لانغمان

Langman's Medical Embryology

علم الجنين الطبي لـِ لانغمان

This is a translation of

Langman's Medical Embryology

تأليف

T.W. Sadler
Consultant, Birth Defects Prevention Twin Bridges
Madison County, Montana

ترجمة

أ.د. الطاهر عثمان علي　　　　أ.د. ضياء الدين الجمّاس

د. محمد فريد السباعي

مراجعة

أ.د. صادق فرعون

Original Illustrations by **Jill Leland**
Computer Illustrations by **Susan L. Sadler-Redmond**
Scanning Electron Micrographs by
Kathleen K. Sulik and Jennifer Burgoon
Ultrasound Images by **Nancy Chescheir and Hytham Imseis**

2005　　　　**دمشق**

Langman's Medical Embryology

Ninth Edition

by: T.W. Sadler

Published by arrangement with Lippincott Williams & Wilkins, USA.

إن الاستطبابات المضبوطة والتفاعلات الضائرة وجداول الجرعات الدوائية مقدمة في هذا الكتاب، لكنها يمكن أن تتغير. ونؤكد على القارئ العودة إلى المعلومات والمعطيات المذكورة في عبوة الدواء.

علم الجنين الطبي لـــ لانغمان

ترجمة: أ.د. الطاهر عثمان علي أ.د. ضياء الدين الجماس

د. محمد فريد السباعي

المركز العربي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق

ص.ب: 3752 – دمشق – الجمهورية العربية السورية

هاتف: 3334876 11 963+ / فاكس: 3330998

E-mail: acatap@net.sy
Web Site: www.acatap.org

تصدير

يقدّم المركز العربـــي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق هذا الكتاب ***"علم الجنين الطبـــي لـِ لانغمان"*** إلى المكتبة العربية في إطار تنفيذه لمهامه القومية التـــي ترمي إلى تعريب التعليم العالي في الوطن العربي.

يُعدّ هذا الكتاب المترجم عن الطبعة التاسعة لكتاب "Langman's Medical Embryology" مرجعاً هاماً وحديثاً لكليات الطب في الوطن العربـــي، ولأطباء التوليد والنسائيات وأطباء الأسرة والقابلات والعاملين في حقل التمريض، وفي القطاع الصحي على نحو عام. وقد صدر بلغة عربية سهلة وسلسة وباعتماد مصطلحات المعجم الطبـــي الموحد. حيث قام بترجمته ومراجعته ثلّة من أساتذة كليات الطب الاختصاصيين في الوطن العربي.

ولقد تم إخراج هذا الكتاب بطبعته العربية بأسلوب مشابه تماماً للطبعة الإنكليزية الأصلية، وهو غنـــي بالأشكال والصور التـــي تسهل الاستفادة منها، ولقد أُغنـــي كل فصل منه بمجموعة من الأسئلة المفيدة التـــي جُمعت إجاباتها في ملحق في آخر الكتاب.

ولعلّ هذا الكتاب المترجم، الغنـــي بالمصطلحات العلمية الإنكليزية الحديثة والمعقدة، دليل على مقدرة اللغة العربية على استيعاب كل مصطلح أجنبـــي جديد وعلى الوفاء بمتطلبات العلم الحديث. ولا عجب في ذلك، إذ إن بعض المصطلحات الواردة في هذا الكتاب بنسخته العربية قد استمدت بالأصل من الآيات القرآنية التـــي تتحدث عن الإنسان في حياته الجنينية.

وإذ يقدم المركز العربـــي للتعريب والترجمة والتأليف والنشر بدمشق هذا الكتاب ***"علم***

الجنين الطبـــي لـــ لانغمان " إلى أعضاء هيئات التدريس في كليات الطب في الجامعات العربية والأطباء والعاملين في الحقل الصحي فإنه يأمل أن يكون قد وضع لبنة راسخة في صرح تعريب الطب الذي ينوء بحمله مع المهتمين في هذا المجال في الوطن العربي.

مدير المركز العربي
للتعريب والترجمة والتأليف والنشر
أ.د. عادل نوفل

المقـــدمــــة Preface

حافظت الطبعةُ التاسعة من كتاب **علم الجنين الطبـــي للانغمان** على الرسوخ التقليدي للطبعة الأصلية، وقدّمت مختصراً من خلال وصف علم الجنين وأهميته السريرية. مع التنبيه الأساسي إلى تقديم التشخيص والوقاية من العيوب الولادية. ولقد زاد التقدم الحديث في الوراثيات والبيولوجيا النمائية وطب الأمومة والطفولة والصحة العمومية في معلوماتنا في مجال علم الجنين وكل ما يتعلق به. ولما كانت العيوب الولادية تسبب الوفيات لدى الرضع وتساهم على نحو بارز ورئيسي في الإعاقات والعجز وبسبب تطور استراتيجيات الوقاية، فقد أصبح فهم قواعد علم الجنين وقوانينه أمراً هاماً جداً للعاملين في الرعاية الصحية.

ولقد حافظ كتاب **علم الجنين الطبـــي للانغمان** من أجل تحقيق هدفه على أسلوبه الموحد الذي يتألف من نص جَزْلٍ مع مخططات ممتازة وصورٍ مَجْهرية إلكترونية تفريسية، إذ إنَّه يقوي المفاهيم الجنينية الأساسية بتقديم أمثلة سريرية متعددة ناتجة عن الشذوذات في العمليات التطورية. وإنَّ النماذج والأشكال التربوية اللاحقة والتـــي تجدّدت في الطبعة التاسعة تساعد على تسهيل تعلم الطالب لهذا العلم.

تنظيم المادة : لقد نظّم **علم الجنين الطبـــي للانغمان** في جزئين، يقدم **الجزء الأول** منهما نظرةً عامة حول التطور الباكر ابتداء من تكوُّن الأعراس خلال الفترة الجنينية كما

تضمَّن في هذا الجزء فصولاً حول تطور المشيمة والجنين والتشخيص قبل الولادة ، والعيوب الولادية.

وأما **الجزء الثانـي** فقد قدَّم وصفاً للعمليات الأساسية في التكوين الجنينـي لكل عضو جهازي.

البيولوجيا الجزيئية: لقد قُدِّمت معلومات جديدة حول الأسس الجزيئية في التطور الطبيعي والشاذ للجنين.

البرنامج الفنـي الواسع: يوجد في هذه الطبعة حوالي 400 صورة، منها رسومات خطية رباعية الألوان. وصور مجهرية الكترونية تفريسية، وصور فائق الصوت.

العلاقات السريرية: يحتوي كل فصل على علاقات سريرية تَظْهَر بارزة ضمن أطُرٍ واضحة بالإضافة إلى وصف الحوادث الطبيعية. وقد صممت هذه المادة لتقديم معلومات حول عيوب الولادة والكيانات السريرية التـي تتعلق مباشرة بالمفاهيم الجنينية.

الملخص: يوجد في نهاية كل فصل ملخص يستعمل لتقديم نظرة مختصرة للنقاط الرئيسية التـي وردت في بالتفصيل خلال الفصل.

مشاكل للحل: تُعرض تحت هذا البند مشاكل تَخْتَبِرُ قدرةَ الطالب على تطبيق المعلومات التـي جرت تغطيتها في الفصل ذي العلاقة. أمّا الإجابات المفصلة فتوجد في ملحق في نهاية الكتاب.

ملحق القرص المكتنـز لمركز سمبريو Simbryo: يوجد قرص مكتنـز على سطح الغلاف الخلفي للكتاب* مع هذه الطبعة الجديدة، وهو قرص تفاعلي يُظْهر الحوادث الجنينية الطبيعية ومنشأ بعض العيوب الولادية. وتقدم هذه الأداة التعليمية الموحدة ستة محاور اتجاهية أساسية للتغيرات الحركية الفنية لتصوير الحركة المعقدة وإظهار أشكال علم الجنين في الأبعاد الثلاثة. وتضم هذه النماذج التطور الطبيعي الباكر وكذلك الرأس والعنق وتطور الجهاز

* القرص المكتنـز موجود في النسخة الإنجليزية فقط (المترجم)

القلبـــي الوعائي والجهاز الهضمي والبولي التناسلي والجهاز الرئوي.

الاتصال بموقع الإنترنت: يخص هذا الموقع الطالب والأستاذ وهو بعنوان http//www.LWW.com/go/sadler، إذ يقدم دائماً التحديثات التـــي تجري في هذا المجال وتعريف المصطلحات الأساسية التـــي توجد في الفصل وتحت الخط السفلي والتـــي تقدم مختصراً لمعظم المعلومات الأساسية التـــي يتمكن منها الطلاب من خلال دراساقم لها.

أتمنـــى أن تجد في هذه الطبعة من كتاب **علم الجنين الطبـــي للانغمان** مصدراً ممتازاً لهذا العلم، بالإضافة إلى الكتاب المدرسي والقرص المكتنـــز وموقع الاتصال على الإنترنت التـــي تزود المستثمر بالأسلوب الخَلاَّق والسهل لتعَلُّمِ علم الجنين ودلالاته السريرية.

ت. و. سادلر

توين ابرِج — مونتانا

المحتـــويـــات Contents

الفصل السادس

الفصل السابع

الفصل الثامن

الفصل التاسع

الفصل العاشر

الفصل الحادي عشر

الفصل الثاني عشر

الفصل الثالث عشر

الفصل الرابع عشر

الفصل الخامس عشر

القســـم الأول

علــم الجنيــن العــام

الفصـــل الأول

تكوّن الأعراس: تحُول الخلايا الجنسية إلى أعراس مذكرة ومؤنثة

Gametogenesis: Conversion of Germ Cells into Male and Female Gametes

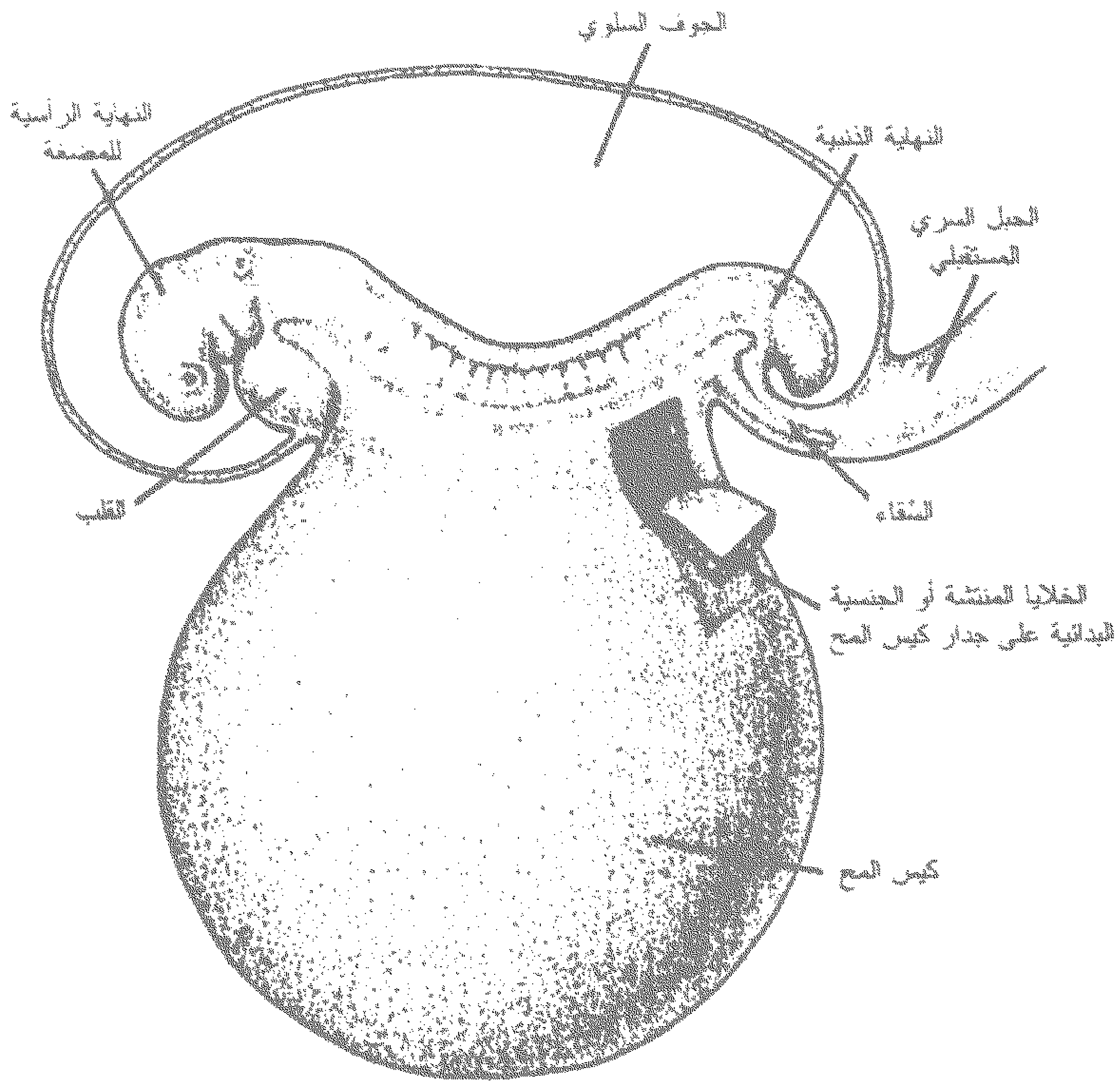
الخلايا الجنسية البدائية Primordial Germ Cells

يـــبدأ النماء بالإخصاب، وهـــو العملية التـــي يتحدُّ فيها العرس المذكـــر، (**النطفة**)، مع العرس المؤنث، **الخلية البيضية oocyte**، لتكوين الزيجوت (اللاقحة). تُشتق الأعراس من **الخلايا الجنسية البدائية** التـــي تُكَوّن في الأديـــم الظاهـــر epiblast خلال الأسبوع الثاني وتتحرك نحو جدار الكيس المحي yolk sac (الشكل1.1) تبدأ هـــذه الخلايا أثناء الأسبوع الرابع في الهجرة من الكيس المحـــي نحو الغدد التناسليـــة النامية، حيث تصل إلى هناك في نهاية الأسبوع الخامس. تزيد الانقسامات التفتُّلية mitotic divisions عدد هذه الخلايا أثناء هجرتها وكذلـــك عند وصولها إلى الغدة التناسلية. تدخل الخلايا الجنسيّة في عملية تكوّن الأعراس، تحضيراً للإخصاب، وتضم هذه العمليـــة الانقسام الانتصافي meiosis، لتخفيـــض عدد الصبغيات، و**تمايز الخلايا cytodifferentiation** لإكمال نضوجها.

علاقة سريرية CLINICAL CORRELATE

الخلايا الجنسية البدائية والأورام المسخية Primordial Germ cells and Teratomas

الأورام المسخية هي أورام غير واضحة المنشأ، وهي عادة ما تحتوي على أنسجة مختلفة مثل العظم والشعر والعضلات وظهائر معوية gut epithelia وأنسجة أخرى. يُعتقد أن هذه الأورام تنشأ من الخلية الجذعية المتعددة القدرة pluripotent stem cell والتـــي يمكنها أن تتميز إلى أيٍّ من الطبقات الجنسية germ layers الثلاثة أو مشتقاهما. توحي بعض الدلائل بأنَّ الخلايا الجنسية البدائية التـــي ضلت طرق هجرتها المعهودة قد تكون مسؤولة عن بعض هذه الأورام. أما المصدر الآخر فهو خلايا الأديم الظاهر epiblast المهاجرة عبرَ التلم البدائي primitive streak أثناء تَكَوُّن المُعيدة gastrulation (انظر الصفحة 95).



الشكل 1.1: مضغة في نهاية الأسبوع الثالث، تُظهر موضع الخلايا المنتشة البدائية على جدار كيس المح بالقرب من موضع الحبل السري المستقبلي، تهاجر هذه الخلايا إلى الغدد التناسلية النامية

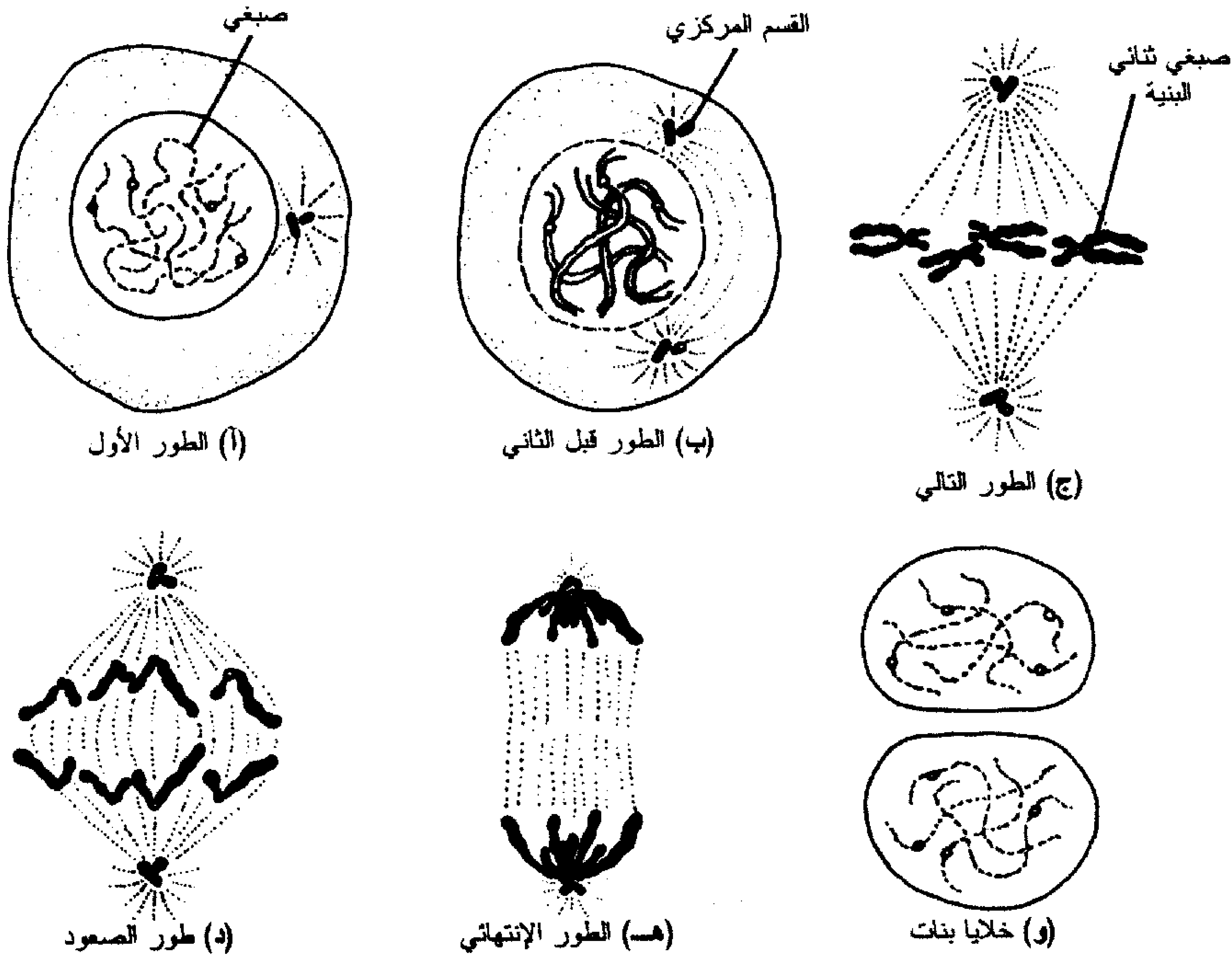
نظرية الصبغي في الوراثة The Chromosome Theory of inheritance

تحدد خلل traits الفرد الجديد بجينات genes ولاسيّما على الصبغيات المُوَرَّثة من الأب والأم. يملك البشر حواليّ (35.000) جيناً موجودةً على (46) صبغياً. تميل الجينات الموجودة على الصبغي نفسه لأن تُوَرَّث مع بعضها، لذلك تُعْرَف بالجينات المرتبطة linked genes. في الخلايا الجسدية، تظهر الصبغيات في (23) زوجاً متماثلاً homologus، لتُكَوِّن العدد الضعفانـــى diploid (46). هنالك (22) زوجاً من الصبغيات المطابقة matching هي الصبغيات الجسدية autosomes، وزوج واحد من الصبغيات الجنسية. عندما يكون الزوج الجنسي هو (XX)، فإنّ الفرد الناتج، جينياً هو أنثى، بينما لو كان الزوج (XY)، فسيكون الفرد الناتج، جينياً ذكراً. يُشْتَق كل صبغي من أي زوج من الأعراس الأمومية maternal، أي من الخلية البيضيّة oocyte، وكذلك يشتقّ صبغيّ من العرس الأبوي أي من النطفة، لذلك يحتوي كل عرس العدد الفردانـــي haploid من الأزواج الثلاثة والعشرين، ويؤدي إتحاد الأعراس عند الإخصاب إلى إعادة العدد الضعفانـــي أي (46).

الانقسام التفتلي MITOSIS

الانقسام التفتلي هو الانقسام الذي تمر به الخلية لتعطي خليتين بنتين مطابقتين لها جينياً (الشكل 2.1). تستلم كل خلية بنت المتممة الكاملة من مجموعة (46) صبغياً. قبل دخول الخلية في الانقسام التفتلي، يقوم كل صبغي بنسخ الحمض النووي الريبـــي المنـــزوع الأوكسجين (Deoxyribonucleic acid DNA). تكون الصبغيات أثناء طور التنسخ replication طويلةً جداً ومنتشرة عبر النواة بإسهاب، حيث لا يمكن التعرف عليها بالمجهر الضوئي. تبدأ الصبغيات في بداية الانقسام التفتلي في الالتفاف coil، ثم تنقبض وتتكثف، وتشير هذه الأحداث إلى بداية الطور الأول prophase. يتكون كل صبغي في هذا الطور من وحدتين صغيرتين متوازيتين تعرفان **بشقّي الصبغي chromatids**، حيث تُربطان مع بعضهما من نقطة ضيقة تُعَرف **بالقسيم المركزي centromere**. تواصل الصبغيات، طيلة هذا الطور، عملية التكثف والتقصّر والتضخّم (الشكل 2.1آ)، ولا يمكن تمييز شقوق الصبغيات إلا في طليعة الطور التالي prometaphase (الشكل 2.1.ب). تصطف الصبغيات في المستوي

الاستوائي equatorial plane أثناء **الطور التالي metaphase**، وتكون تركيبتها المزدوجة واضحة جداً (الشكل 2.1ج). وتكون كل واحدة من هذه الصبغيات مثبتة بأنيبيبات microtubules تمتد من القسيم المركزي centromere إلى المُريكز centriole، مشكلة بذلك **المغزل التفتلي mitotic spindle**. وسرعان ما ينقسم القسيم المركزي لكل صبغي، مشيراً بذلك إلى بداية طور الصعود anaphase، حيث تهاجر شقوق الصبغيات إلى القطبين المتقابلين من المغزل. وأخيراً، وأثناء **الطور الإنتهائي telophase**، ينفكّ التفاف الصبغيات وتطول، ويعاد تكوين الغلاف النووي وتنقسم الهيولى (الشكل 2.1د وهـ). وتسلم كل خلية بنت نصف مادة الصبغيات المزدوجة، وتحافظ بذلك على العدد نفسه من الصبغيات الموجودة في الخلية الأم.



شكل 2.1: المراحل المختلفة للانقسام التفتلي. في الطور الأول تظهر الصبغيات على شكل خيوط إسطوانية. تصبح شِقّ الصبغيات **chromatid** المزدوجة مرئية بوضوح كوحدات فردية أثناء الطور التالي. لا يحدث في أي وقت من الانقسام أن تتوحّد أعضاء صبغي مازوجياً. الصبغي الأبوي أزرق. الصبغي الأمومي بالأحمر.

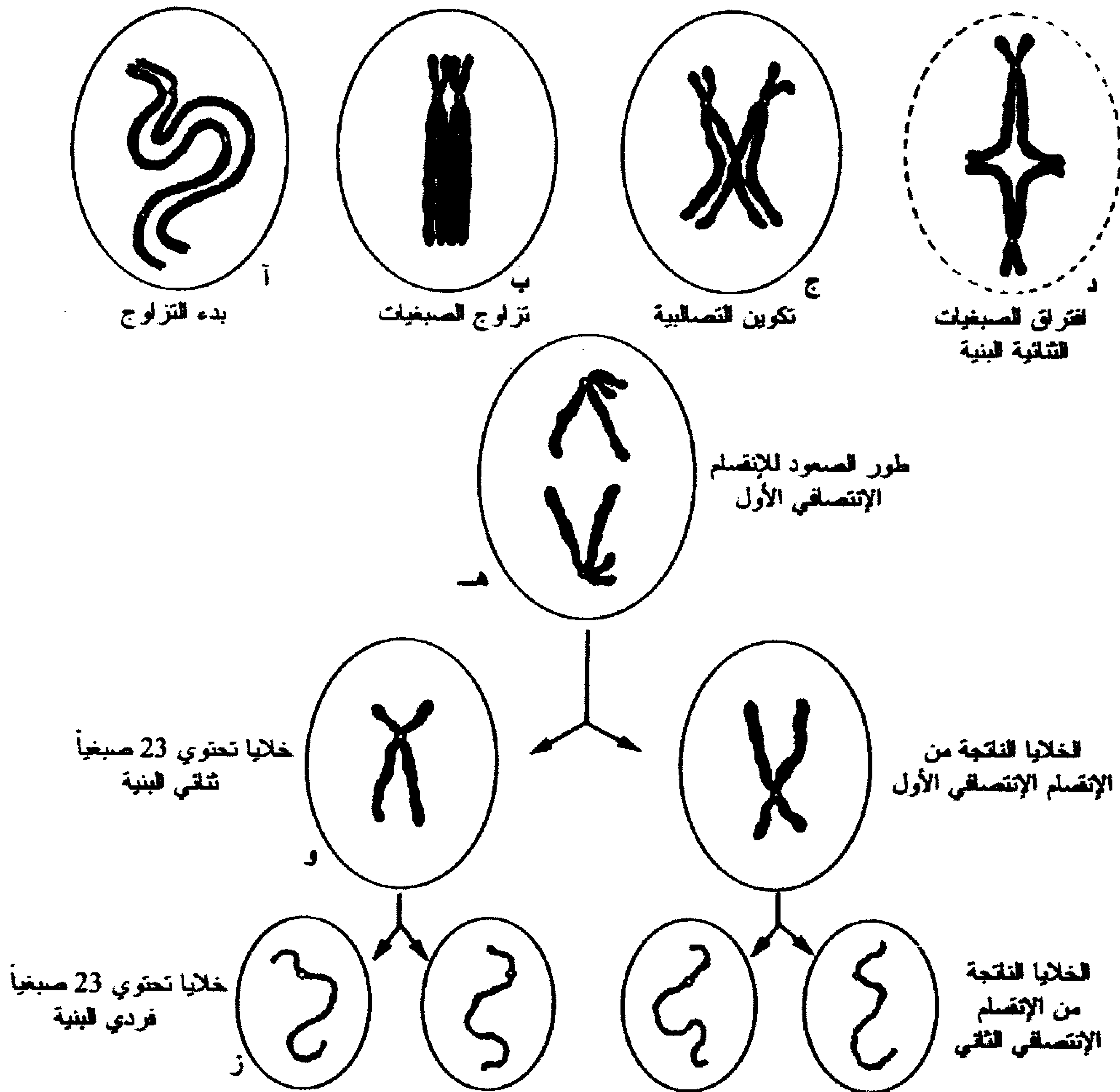
الانقسام الإختزالي MEIOSIS

هو الانقسام الذي يحدث في الخلايا الجنسية، لتكوين الأعراس المذكرة والمؤنثة، أي النطاف والبويضات بالترتيب، ويحتاج هذا الانقسام إلى انقسامين في الخلية، الانقسام الانتصافي (1) والانقسام الانتصافي (2)، وذلك لخفض عدد الصبغيات إلى العدد الفرداني (23) (الشكل 3.1). وكما يحدث في الانقسام التفتلي، تقوم الخلايا الجنسية المذكرة والمؤنثة (**الخلايا النُطفية والخلايا البيضية الأولية**) بنسخ الدنا (الحمض الريبي النووي المنزوع الأوكسجين (DNA) في بداية الانقسام الانتصافي (1)، وبذلك يتضاعف كل من مجموعة (46) صبغياً إلى شقوق صبغية شقيقة. وعلى عكس ما يحدث في الانقسام التفتلي، تصطف الصبغيات المتماثلة في أزواج ويعرف ذلك **بالتشابك** synapsis. يكون التزاوج دقيقاً جداً، نقطة لنقطة، باستثناء الزوج (XY). تتفرق الأزواج المتماثلة ضمن خليتين بنتين. يلي ذلك بقليل، الانقسام الانتصافي (2)، الذي يفصل الشقوق الصبغية الشقيقة. وبذلك يحتوي كل عرس على (23) صبغياً.

التصالب (التعابُر) Crossover

إن أهم حدث في التصالب في الانقسام الانتصافي (1)، هو تبادل أجزاء شقوق الصبغيات بين أزواج الصبغيات المتماثلة (الشكل 3.1 ج). تتفكك أجزاء من شقوق الصبغيات وتَتبادّل عند انفصال الصبغيات المتماثلة. تتحد نقاط التبادل مؤقتاً عند حدوث الانفصال، لتُكوِّن تركيباً على شكل (x)، يُعرف بالتصالبة chiasma (الشكل 3.1 ج). يحدث مابين 30-40 تصالباً، تقريباً (2.1 لكل صبغي) في كل انقسام انتصافي (1)، ويكون ذلك أكثر تكراراً بين الجينات البعيدة عن بعضها في الصبغي الواحد.

نتيجة للانقسامات الانتصافية، (آ) تتعزز إمكانية إحداث متغيرات جينية عبر التصالب، والذي يعيد توزيع المادة الجينية، وكذلك تتأتـى هذه الإمكانية عبر التوزيع العشوائي للصبغيات المماثلة homologous إلى الخلايا البنات و(ب) تحتوي كل خلية جنسية على العدد الفردانـي من الصبغيات، وبذلك تتوفر إمكانية إعادة العدد الضعفانـي لمجموعة (46) صبغياً عند الإخصاب.



الشكل 3.1: الانقسامان الانتصافيان الأول والثاني. آ. تقترب الصبغيات المتماثلة من بعضها. **ب**. تتزاوج الصبغيات المتماثلة. ويتكون كل فرد من هذه الأزواج من شقي صبغي. ج. تتبادل أزواج الصبغيات المتماثلة أجزاء شقوق الصبغي (التصالب). لاحظ التصالبة. **د**. تفترق الصبغيات الثنائية البنية. **هـ**. طور الصعود للانقسام الانتصافي. و، ز. أثناء الانقسام الانتصافي الثاني تنشق الصبغيات ثنائية البنية عند القسيم المركزي. عند اكتمال الانقسام، تكون الصبغيات في كل خلية من الخلايا البنات الأربعة مختلفة عن بعضها.

الأجسام القطبية Polar bodies

تنتج كل خلية بيضية أولية أربع خلايا بنات أثناء الانقسام الانتصافي، تحتوي كل منها على (22 + X) صبغياً (الشكل 4.1 آ). إلا أن واحدة فقط من هذه الخلايا تتطور إلى عرس ناضج هي الخلية البيضيّة، أما الثلاثة الباقية، أي الأجسام القطبية، فتستلم كمية ضئيلة من

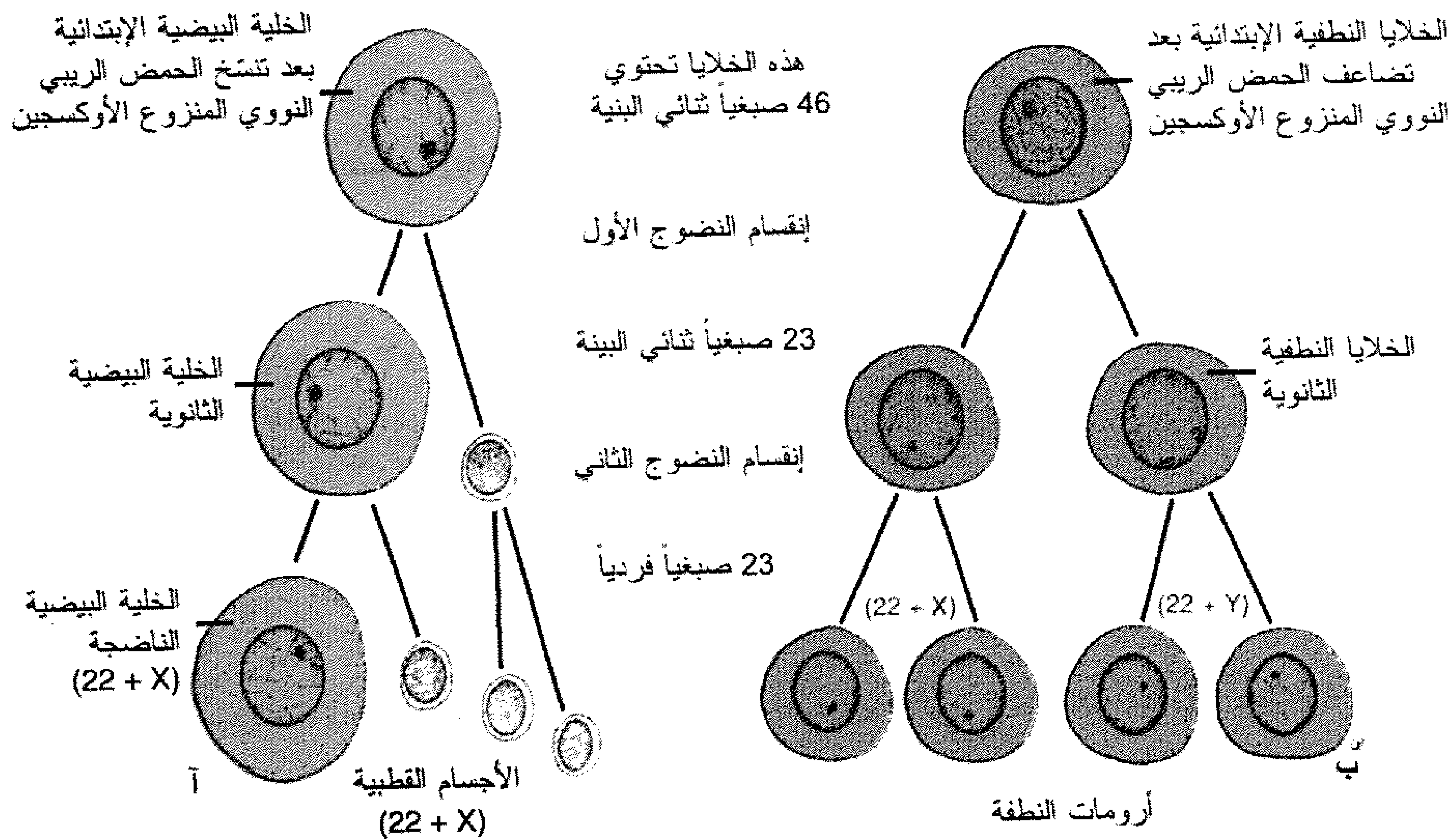
الهيولى وتتنكس في المراحل اللاحقة من النماء. وبالمثل، تعطي كل خلية نُطفية أولية أربع خلايا بنات، تحتوي اثنتان منها على (22 + X) صبغي، واثنتان على (22 + Y) صبغي (الشكل 4.1ب). إلا أنه، وعلى نقيض ما يحدث في تكوين الخلية البيضية، تتطور كل هذه الخلايا الأربع إلى أعراس ناضجة.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوب الولادية والإجهاضات التلقائية Birth Defects and Spontaneous Abortions

العوامل الصبغية والجينية Chromosomal and Genetic Factors

تعدُّ الشذوذات الصبغية، والتـــي قد تكون عددية أو بنيوية، من المسببات الهامة للعيوب الولادية وللإجهاضات التلقائية. ويقدر بأن 50% من الحمول تنتهي بإجهاض تلقائي، وتحمل 50% من هذه الجهيضات abortus. شذوذات صبغية كبيرة. وبناءً على ذلك تحتوي 25% تقريـــباً من محاصيل الحمل على عيوب صبغية كبيرة. إن أكثر الشذوذات الصبغية حدوثاً في



الشكل 4.1: الأحداث التي تظهر أثناء انقسامي النضوج الأول والثاني (آ) الخلية المنتشة البدائية المؤنثة (الخلية البيضية الابتدائية) تُنتج عرساً ناضجاً واحداً فقط، الخلية البيضية الناضجة، **(ب)** الخلية المنتشة البدائية المذكرة (تـــنتج الخلية النطفية الابتدائية) أربعة من أرومات النطفة والتـــي تتطور جميعها إلى حيوانات منوية

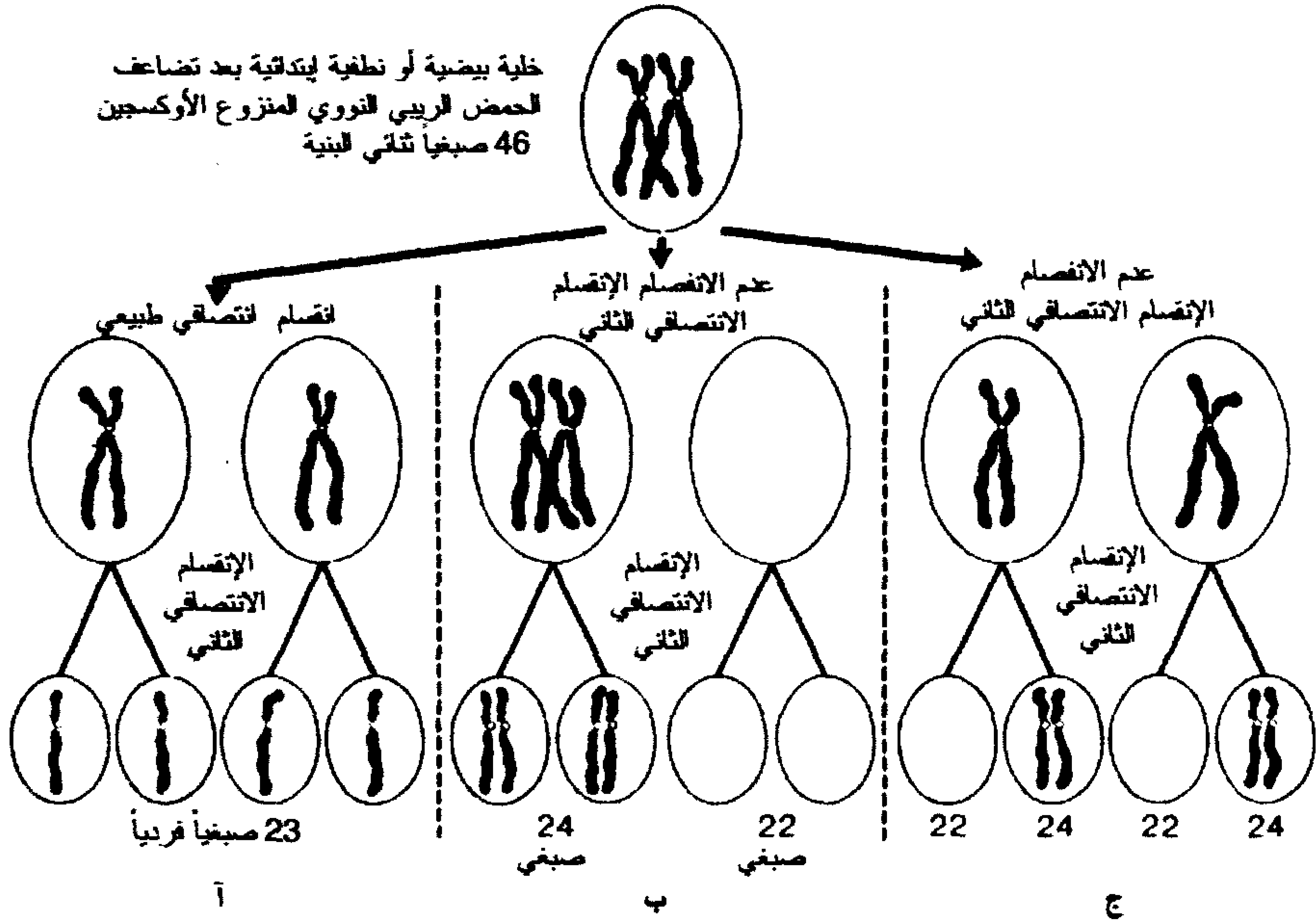
هذه الجهيضات هي 45، X (متلازمة تيرنر) وتثلّث الصيغة الصبغية وتثلّث الصبغي 16. تعدُّ الشذوذات الصبغية مسؤولة عن 7% من العيوب الولادية الكبيرة وتكون الطفرات الجينية مسؤولة عن 8% أخرى.

الشذوذات العددية Numerical Abnormalities

تحتوي الخلية الجسدية البشرية (46) صبغياً، ويحتوي العرس الطبيعي على (23) صبغياً. تكون الخلايا الجسدية الطبيعية ضعفانية أو (2ن)، بينما تكون الأعراس الطبيعية فردانيةً أو (ن). تعدُّ مضاعفات (ن) المضبوطة، **سوية الصيغة الصبغية euploid**، ومثال ذلك ضعفانـــي diploid أو ثلاثي الصيغة الصبغية triploid. ويعبر عن أعداد الصبغيات ذات الصيغة الصبغية غير السوية بأنها **مختلة الصيغة الصبغية aneuploid**؛ ويطبق ذلك عند وجود صبغي زائد (تثلّث الصبغي) أو صبغي ناقص (الصبغي الأُحادي monosomy). قد تنشأ الشذوذات العددية أثناء الانقسام الانتصافي أو التفتلي. ينفصل في الانقسام الانتصافي، عضوان من زوج الصبغيات المتماثل أثناء الانقسام الانتصافي الأول، بحيث تستلم كل خلية بنت عضواً واحداً من كل زوج (الشكل 5.1 آ). إلا أنه في بعض الأحيان لا يحدث هذا الانفصال (**عدم الانفصام nondisjunction**)، ويذهب كل من عضوي الزوج إلى خلية واحدة (الشكل 5.1 ب و ج). وكنتيجة لعدم انفصام الصبغيات، تستلم خلية واحدة (24) صبغياً، بينما تستلم الأخرى (22) صبغياً بدلاً عن (23) صبغياً. وعند الإخصاب، عندما يتحد عرس يحتوي على (23) صبغياً مع آخر يحتوي على (24) صبغياً أو (22) صبغياً، يكون الناتج فرداً يحتوي على (47) صبغياً (تثلّث الصبغي) أو (45) صبغياً (الصبغي الأُحادي). إن عدم الانفصام الذي يحدث أثناء الانقسام الانتصافي الأول أو الثانـــي للخلايا الجنسية قد يحدث في الصبغيات الجسدية أو الجنسية. تتزايد نسبة وقوع الشذوذات الصبغية بين النساء بازدياد العمر، ولاسيما عند سن الخامسة والثلاثين عاماً فما فوق.

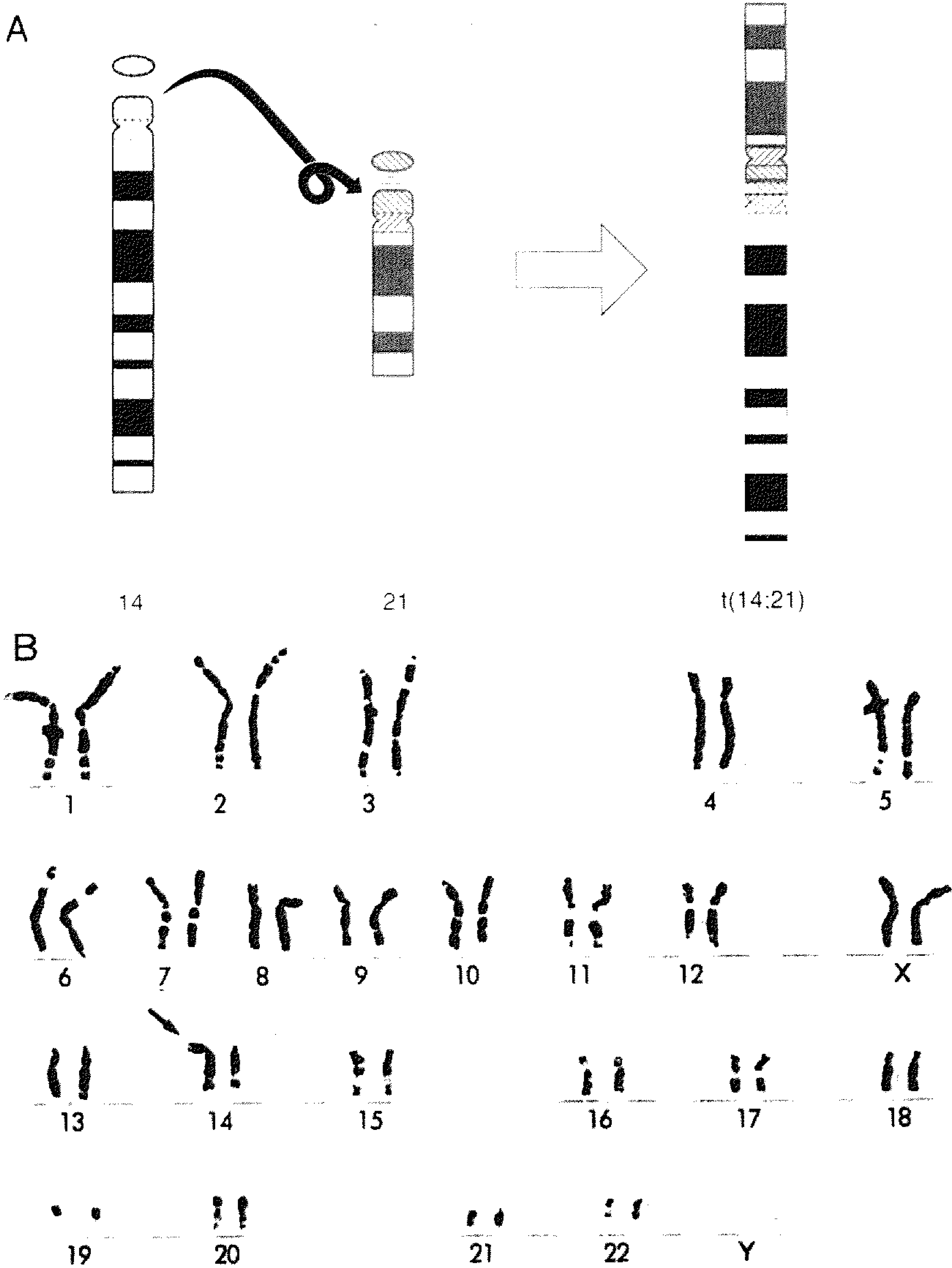
قد يحدث عدم الانفصام أحيانا في أثناء الانقسام التفتلي (عدم الانفصام التفتلي) في خلية مضغية ما أثناء انقساماتها المبكرة. وتنتج مثل هذه الحالات ما يُعرف **بالتزيُّق mosaicism**، وفيه تحتوي بعض الخلايا على عدد غير طبيعي من الصبغيات، بينما تكون الأخرى طبيعية.

قد يُظهر الأفراد المصابون مميزات قليلة أو كثيرة للمتلازمة المعنية، ويعتمد هذا على عدد الخلايا غير الطبيعية وتوزيعها.



الشكل 5.1: آ. انقسامات النضوج الطبيعية، **ب**. عدم الانفصام في الانقسام الانتصافي الأول، ج. عدم الانفصال في الانقسام الانفصالي الثاني

وتتكسر الصبغيات في بعض الأحيان، وتتصل أجزاؤها بصبغي آخر. وقد تكون مثل هذه **الإزفاءات translocations** متوازنة وفي مثل هذه الحالات فان التكسّر breakage وعودة الاتحاد reunion يحدثان بين صبغيين دون نقص ملحوظ في المادة الجينية، وهنا يكون الأفراد طبيعيين؛ أما في حالة عدم الموازنة فإن جزءاً من الصبغي يُفْقَد مما يؤدي إلى تَغيُّر في النمط الظاهري phenotype، وعلى سبيل المثال، فإن الإزفاء غيرالمتوازن بين الذراعين الطويلين للصبغيين (14) و(21) أثناء الانقسام الانتصافي (1) و(2) ينتج أعراساً تمتلك نسخة إضافية من الصبغي 21 وهو أحد أسباب متلازمة داون (الشكل 6.1). ويكثر حدوث الإزفاءات ولاسيما ما بين الصبغيات 13 و14 و15 و21 و22 لأنها تتعنقد cluster أثناء الانقسام الانتصافي.

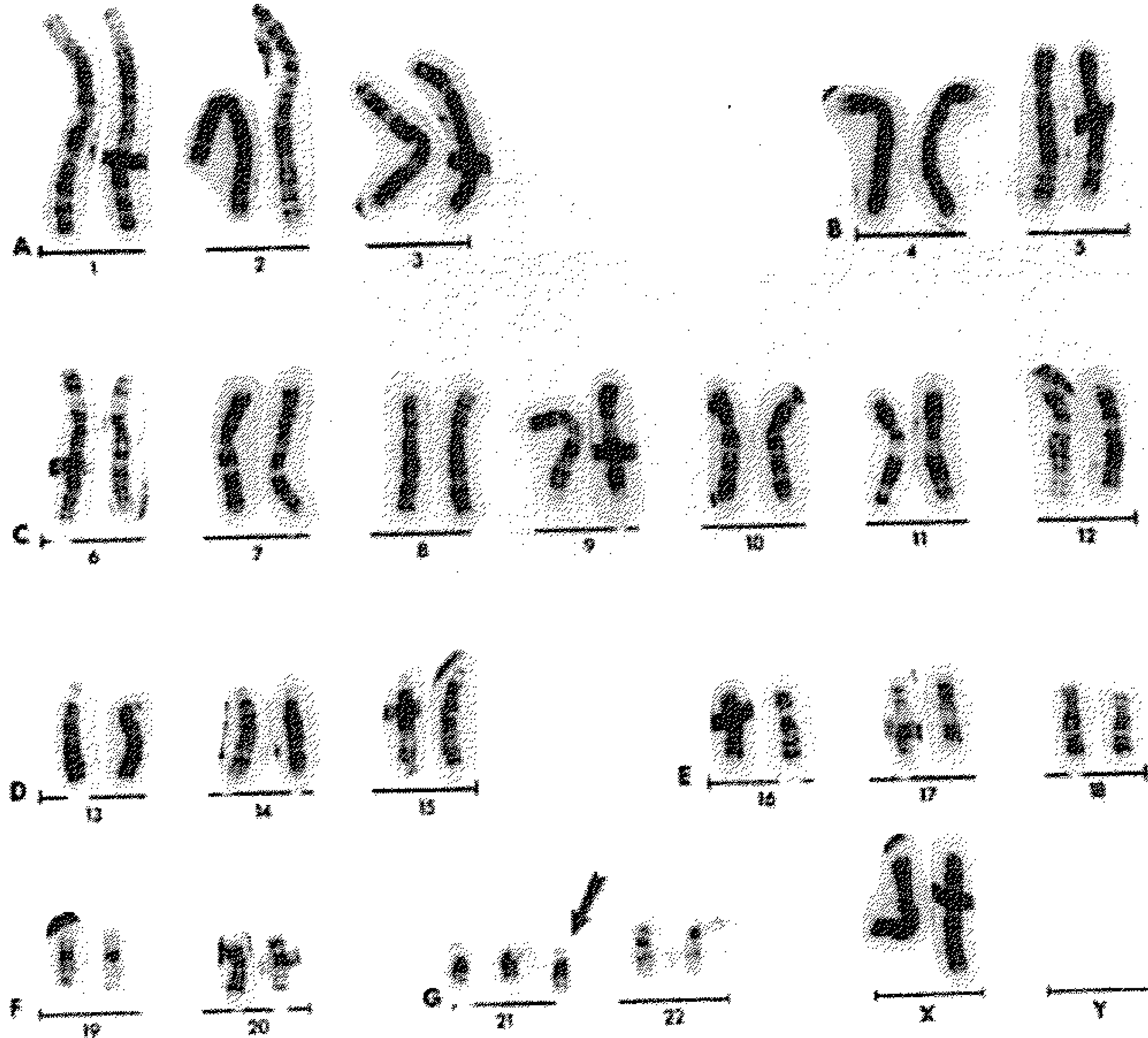


الشكل 6.1: A. إزفاء الأذرع الطويلة للصبغيين 14، 21 عند القسيم المركزي. فقدان الأذرع القصيرة غير مهم سريرياً ويكون الأفراد طبيعين سريرياً، مع الخطر المحتمل لإنتاج أجيال مصابين بإزفاء غير موازن، **B.** النمط النووي للإزفاء في الصبغي 21 إلى 14 والذي يؤدي إلى متلازمة داون.

تثلّث الصبغي 21 (متلازمة داون) Trisomy 21 (Down Syndrome)

تحدث متلازمة داون عادةً نتيجة لنسخة زائدة من الصبغي (21) (تثلّث الصبغي 21،

الشكل 7.1). يتميز الأطفال الذين يعانون من متلازمة داون بتخلف في النمو ومن درجات متفاوتة من التخلف العقلي وشذوذات قحفية وجهيةٍ والتـــي تضم ميلان العيون للأعلى ووجود ثنيات فوق الموق epicanthal (ثنيات جلدية زائدة في زاوية العين الإنسية) وسَحنة مسطحةflat facies، وأُذنين صغيرتين وعيوب قلبية ونقص التوتر hypotonia (الشكل 8.1). ولهؤلاء الأفراد قابلية عالية نسبياً للإصابة بابيضاض الدم (ليوكيميا) وبالعداوى، وباختلال الغدة الدرقية، وبالتشيّخ المبتسر (المُبكّر) premature ageing. وإضافة إلى ذلك، تظهر على جميع هؤلاء الأفراد أعراض مرض ألزهايمر بعد بلوغهم سن الخامسة والثلاثين. تكون المتلازمة في 95% من الحالات ناتجة عن تثلّث الصبغي (21) الناتج عن عدم الانفصام أثناء الانقسام الانتصافي، ويحدث عدم الانفصام في 75% من هذه الحالات أثناء تكوين الخلية البيضية. إن نسبة وقوع متلازمة داون هي (1) في كل (2000) حالة محصول حمل بين النساء تحت سن (25) سنة. وتزداد احتمالات الخطر بازدياد عمر الأم، حيث تصبح النسبة (1) في كل (300) حالة عند سن الخامسة والثلاثين، و(1) في كل (100) حالة عند سن الأربعين.



الشكل 7.1: النمط النووي لتثلث الصبغي 21 (السهم). متلازمة داون

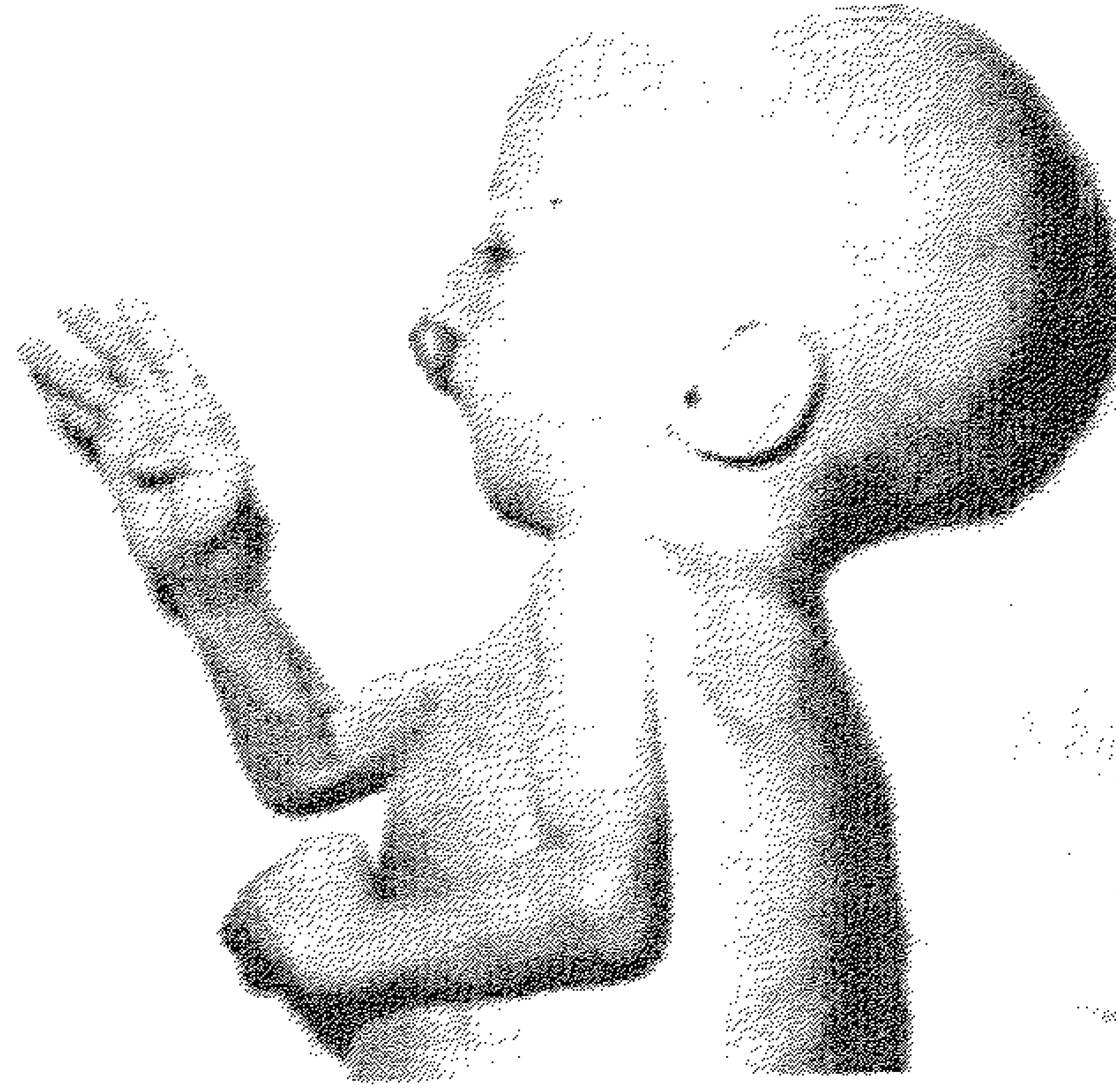
يكون هناك إزفاء غير متوازن translocation unbalanced بين الصبغي (21) والصبغيات 13، 14 أو 15 في 4% تقريباً من حالات متلازمة داون (الشكل 6.1). بينما تنتج 1% المتبقية من التزُّيق mosaicism الناتج عن عدم الانفصام أثناء الانقسام الانتصافـــي. ولهؤلاء الأفراد خلايا تحتوي على العدد الطبيعي من الصبغيات بينما تكون بعض الخلايا تكون مختلّة الصيغة الصبغية. وتجدهم يبدون أعراضاً قليلة أو كثيرة من متلازمة داون.



الشكل 8.1: **A**. و**B**. طفل مصاب بمتلازمة داون جين يتميز بوجه مسطح عريض، وميلان الشقوق الجفنية، وعلاية الموقع، وشفة سفلى مُخدَّدة، **C**. من الميزات الأخرى لمتلازمة داون، يد عريضة ذات ثنية مستعرضة فردية. أغلب الأطفال المصابين بمتلازمة داون متخلفون عقلياً وهم مصابون قلبية ولادية.

تثلّث الصبغي (18) Trisomy 18

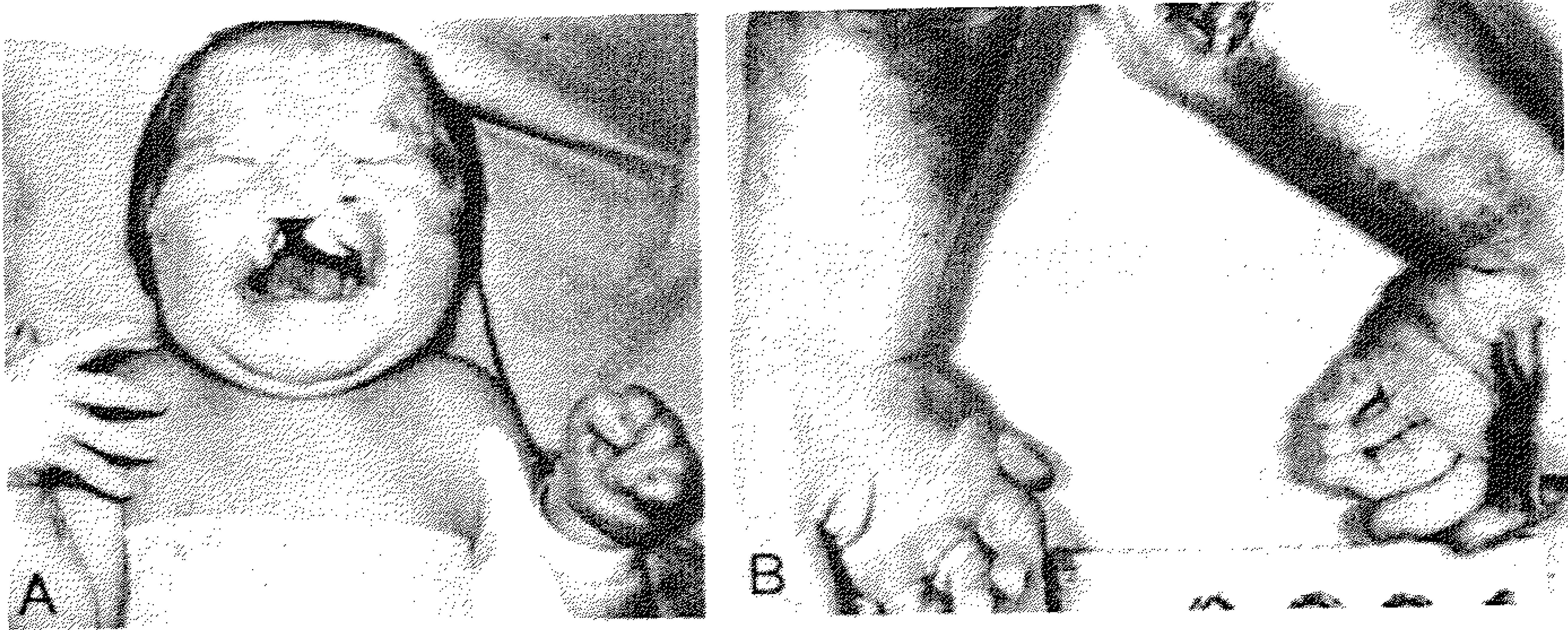
يُظْهِر المرضى المصابون بتثلّث الصبغي (18) المميزات التالية:التخلف العقلي، والعيوب القلبية الولادية، والأذنان المنخفضتـــي المستوى والثنـــي في الأصابع واليد (الشكل 9.1) بالإضافة إلى ذلك قد يظهر على المرضى صُغر الحنك micrognathia وتشوهات في الكليه وإرتفاق الأصابع syndactyly وشذوذات الهيكل العظمي. نسبة وقوع هذه الحالة هي (1) في كل (500) طفل وليد (حديث الولادة) تقريباً. يموت 85% من هؤلاء الأجنة فيما بين الأسبوع العاشر وقبل الولادة مباشرةً، بينما يموت الذين يُولدوا أحياء عند بلوغهم الشهر الثانـــي.



الشكل 9.1: صورة لطفل يعاني من تثلث الصبغي 18، لاحظ بروز القذال، والشفة المنفلجة وصغر الحنك والأذنين المنخفضتي المستوى والإصبع المنثنية أو أكثر.

تثلّث الصبغي (13) Trisomy 13

إن الشذوذات الرئيسية في حالة تثلُّث الصبغي (13) هي: التخلف العقلي، وعيوب القلب الولادية، والصمم، وفلح الشفة cleft lip، والحنك المشقوق cleft palate، وعيوب العين مثل: المقلة الصغيرة microphthalmia، وانعدام المُقلةanophthalmia والثلامة[1] coloboma (الشكل 10.1). إنَّ نسبة وقوع هذا الشذوذ (تثلّث الصبغي 13) هي تقريباً (1) في كل (20.000) مولود حيّ، ويموت 90% من هؤلاء الأطفال عند بلوغهم الشهر الأول.

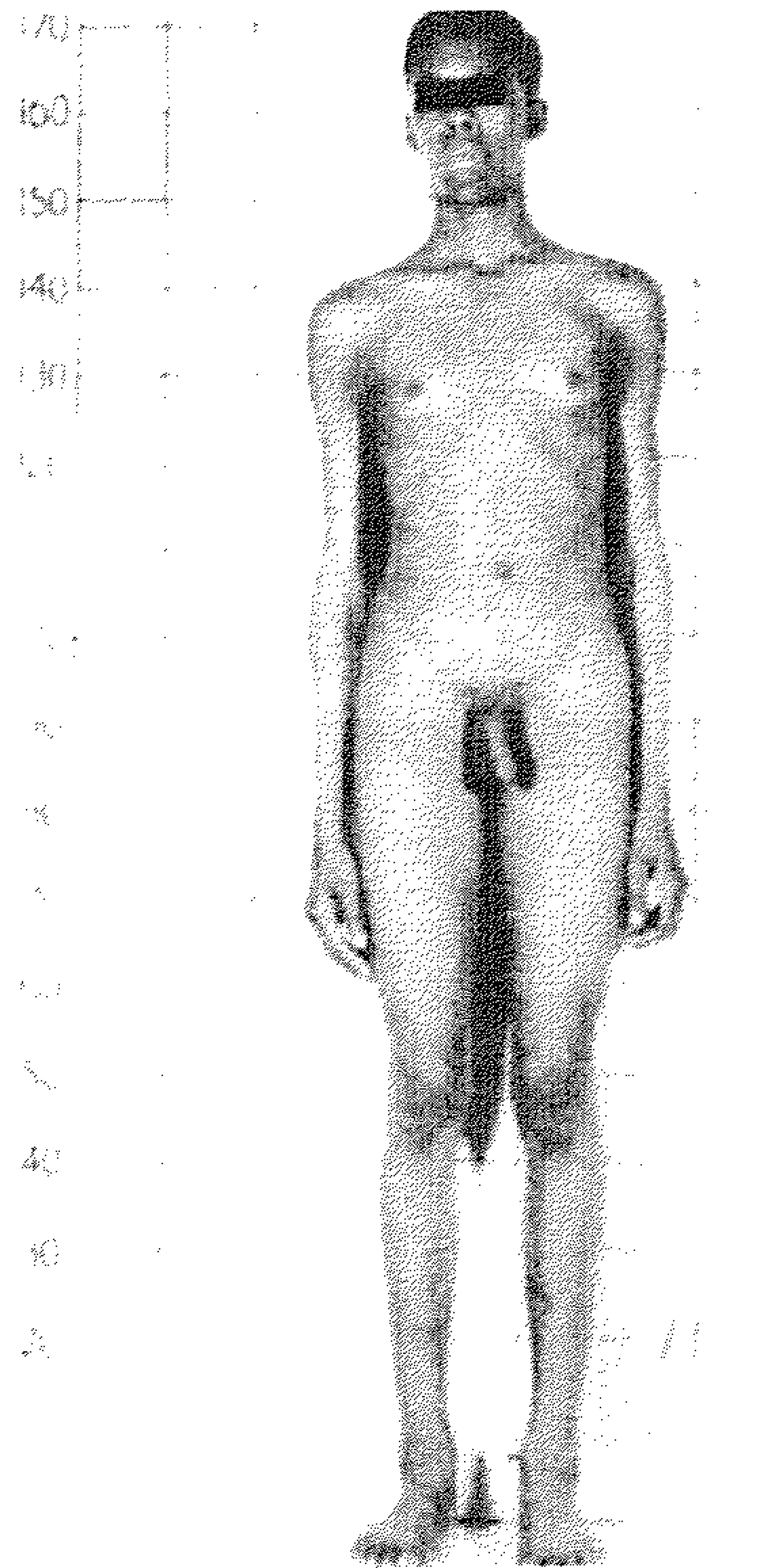


الشكل 10.1:A. طفل يعانـــي من تثلّث صبغي 13. لاحظ فَلَح الشفة والحنك والجبهة المائلة والمقلة الصغيرة **B.** غالباً ما تكون المتلازمة مصحوبة بالعَنَش (كثرة الأصابع).

(1) الثلامة Coloboma أي النقص الخلقي في أنسجة العين "المراجع اللغوي".

متلازمة كلاينفلتر Klinefelter syndrome

إن المميزات السريريه لمتلازمة كلاينفلتر، والتـــي توجد فقط في الذكور وعادةً ما تظهر عند البلوغ هي العقم وضمور الخصية والتنكس الزجاجي للنواقل المنوية hyalinization of the seminiferous tubules، وعادة ما يظهر تثدّي الرجل gynecomastia. تحتوي الخلايا (47) صبغياً وهنا تكون المتممة الصبغية الجنسية من النوع (XXY)، وتحتوي الخلية كذلك على جسم من الكروماتين الجنسي sex chromatin body (**جسم بار Barr body**) والذي يتكون نتيجةً لتكثّف الصبغي الجنسي المعطّل inactivated، ويوجد جسم بار أيضاً في الإناث الطبيعيات) ويحدث ذلك في 80% من الحالات (الشكل 11.1). إن نسبة وقوع هذه المتلازمة هي (1) في كل (500) ذكر تقريباً. ومن أكثر الأشياء المسببة لهذه المتلازمة هي عدم انفصام

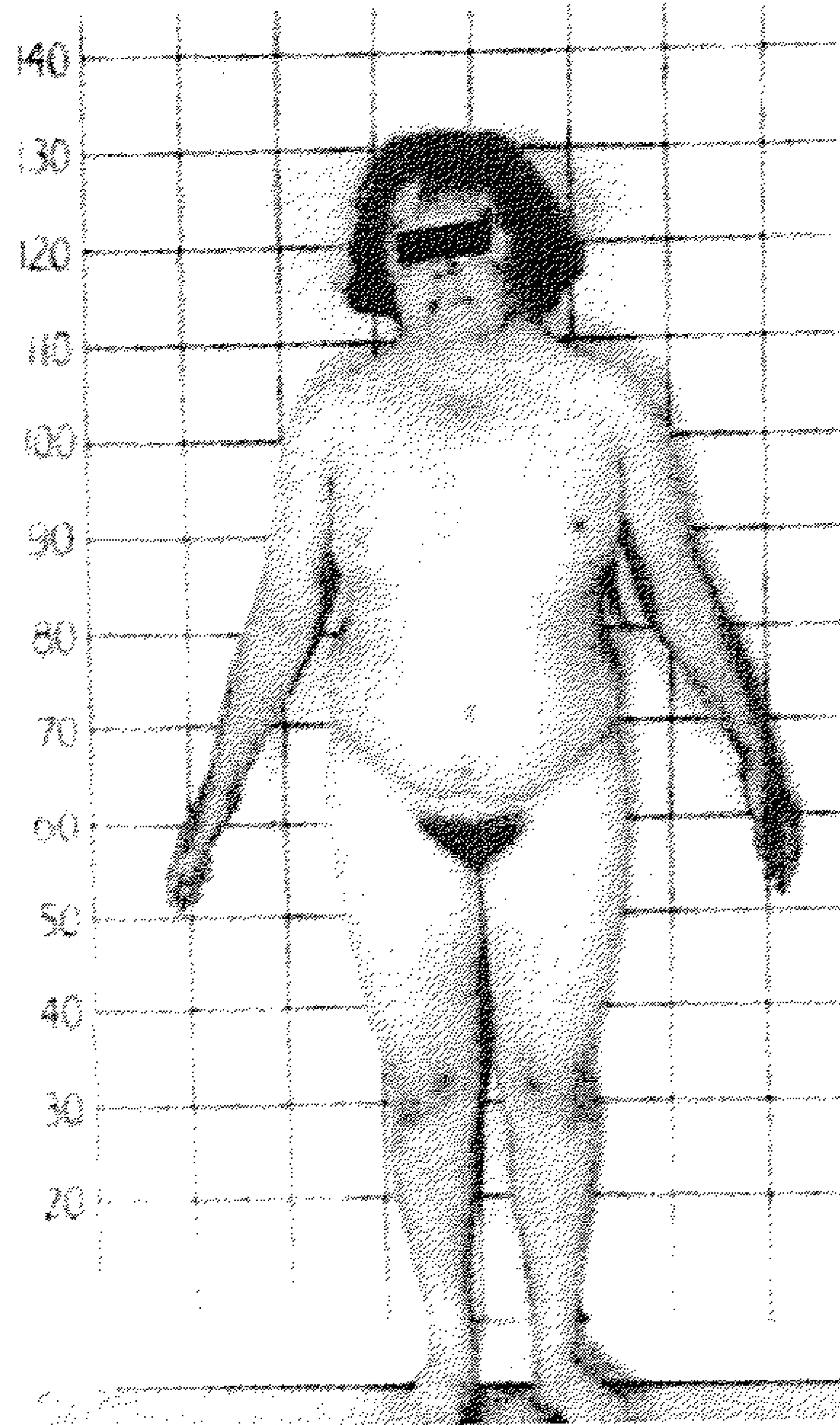


الشكل 11.1: مريض مصاب بمتلازمة كلاينفلتر يُظهر نمواً طبيعياً في القضيب ولكنه يعاني من تثدي الرجل (ثدي متضخم)

المماثلين homologues (XX). وأحياناً يملك المريض المصاب بمتلازمة كلينفلتر (48) صبغياً: منها (44) صبغياً جسدياً و(4) صبغيات جنسية (XXXY). ومع أنَّ التخلف العقلي لا يعدُّ جزءاً من هذه المتلازمة، إلا أنه كلما زاد عدد الصبغيات (X)، كان هناك اختلال عقلي mental impairment بدرجات متفاوتة.

متلازمة تيرنر Turner syndrome

تعدَّ متلازمة تيرنر ذات النمط النووي karyotype X, 45، X الحالة الوحيدة من أحادية الصبغي التـــي تنسجم (لا تتعارض) مع الحياة. حتـــى أن 98% من المضغ المصابة بهذه المتلازمة، تُجهض تلقائياً. أما القلّة الباقية على قيد الحياة فهن بوضوح أُناث في مظهرهن (الشكل 12.1)، ويتميزين بغياب المبايض (**خلل تكون الغدد التناسلية gonadal dysgenesis**) وقِصر القامة. أما الشذوذات الأخرى ذات الصلة بالمتلازمة فهي: الرقبة الوتراء webbed neck، الوذمة اللمفية lymphedema للأطراف، التشوهات الهيكلية



الشكل 12.1: مريضة مصابة بمتلازمة تيرنر الميزات الرئيسية هي العنق الأوتر wedded وقصر القامة والصدر العريض وغياب النضوج الجنسي.

والصدر العريض ذو الحلمات nipples البعيدة عن بعضها. إن 55% من هؤلاء النساء تقريباً هن أُحاديات الصبغي (X) مع عدم وجود الجسم الكروماتينـــي بسبب عدم الانفصام. يعود عدم الانفصام إلى العرس الذكر male gamete في 80% من هؤلاء النسوة. بينما في البقية تكون الشذوذات البنيوية للصبغي (X) أو عدم الانفصام التفتلي هي السبب وتؤدي إلى التزيُّق mosaicism.

متلازمة الصبغي (X) الثلاثي Triple X syndrome

إن المريضات المصابات بمتلازمة الصبغي (x) الثلاثي طفليّات المظهر وتعانين من حيض نزير ودرجة من التخلف العقلي. وتحتوي خلاياهن على جسمين من الكروماتين الجنسي.

الشذوذات البنيوية Structural Abnormalities

إن شذوذات الصبغي البنيوية والتـــي تشمل صبغياً واحداً أو أكثر، غالباً ما تنتج عن تكسّر الصبغي chromosome breaks. وإن مُسبّبات التكسّر هي العوامل البيئية مثل الفيروسات والإشعاع radiation والعقاقير. وتعتمد نتيجة التكسر على ما يحدث للقطع المتكسّرة. ففي بعض الحالات تُفقد القطعة المنكسرة، ويكون الطفل المصاب بصبغي فيه **خبن** جزئي partial deletion طفلاً غير طبيعي. وهناك متلازمة شهيرة تنتج عن خبن جزئي في الذراع القصير للصبغي (5) هي متلازمة مواء القط cri-du-chat syndrome. ولهؤلاء الأطفال بكاء يشبه مواء القط ويتصفون بصغر الدماغ microcephaly والتخلف العقلي ومرض القلب الولادي. وهنالك متلازمات أخرى عديدة ونادرة نسبياً ومعروفة أنها تحدث نتيجة لفقد جزئي للصبغي.

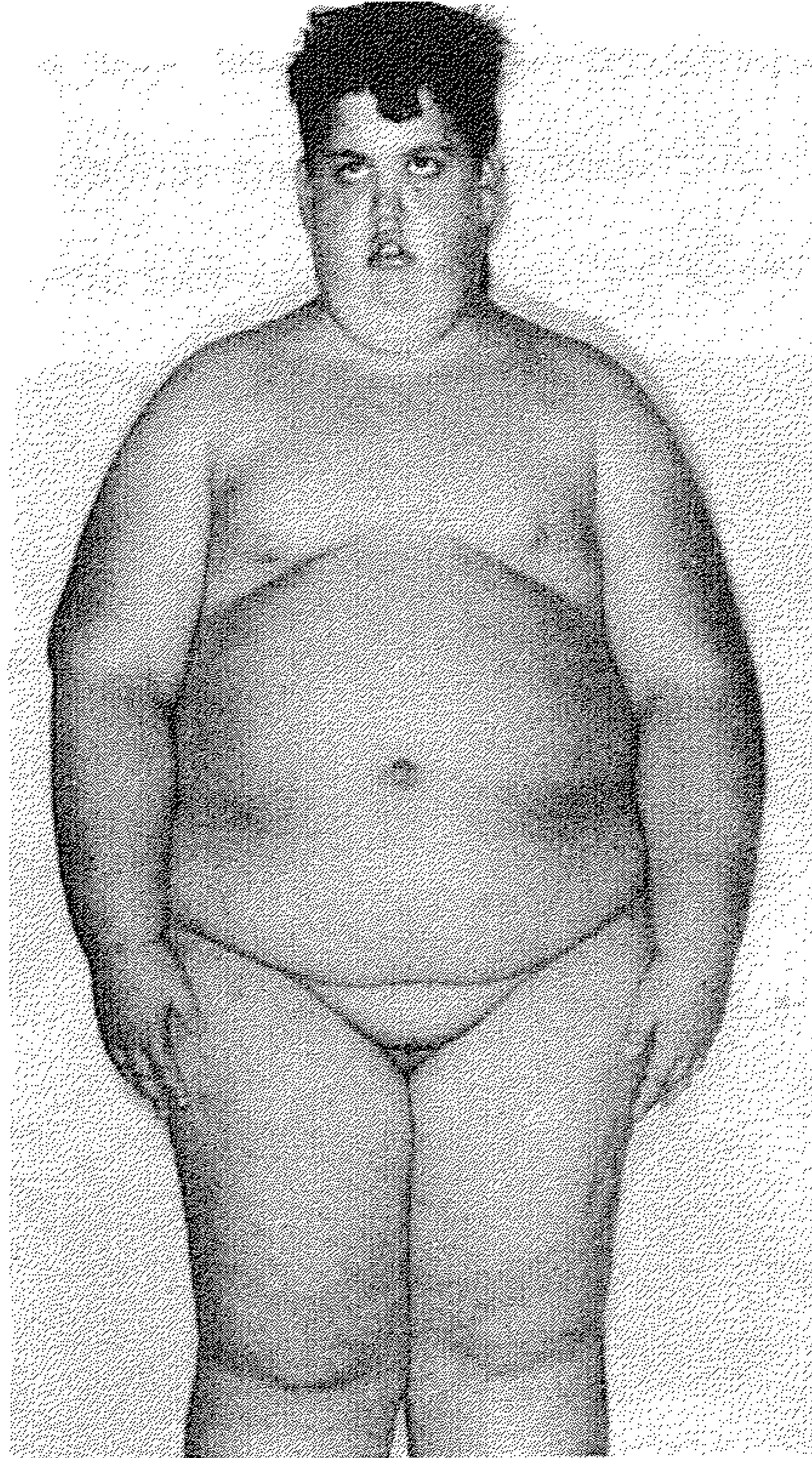
قد تؤدي **الأخبان الصغيرة microdeletions**، التـــي تمتد فقط عبر جينات قليلة متجاورة، إلى **متلازمة الخَبن الصغير** أو **متلازمة الجين المجاور contiguous gene syndrome**. تُسمّى المقرّات التـــي تحدث فيها هذه الأخبان، بمركباتcomplexes الجين المجاور، ويمكن التعرف عليها عن طريق **إعتصاب الصبغي ذو الميْز العالي high-resolution chromosome banding**. ومن الأمثلة، الخَبن الصغير الذي يحدث في الذراع الطويل للصبغي (15) (13q15-11q15). يؤدي توريث هذا الخَبن عبر صبغي الأم إلى **متلازمة**

أنجلمان Angelman، ويكون الأطفال متخلفين عقلياً ولا يمكنهم التحدث ويكون نماؤهم ضئيلاً الحركي ضئيل ويميلون إلى الدخول في نوب طويلة من الضحك الذي لا مبرّر له. (الشكل 13.1). أما إذا وُرِّث هذا العيب عن طريق الصبغي الأبوي، فإنه يؤدي إلى **متلازمة برادر – ويلي** Prader-Willi، ويتميز الأفراد المتأثرون بذلك بضعف التوتر hypotonia والسمنة والتخلف العقلي وقصور الغدة التناسلية hypogonadism واختفاء الخصية cryptorchidism (الشكل 14.1). يعتمد اختلاف التعبير عن الصفات (المميزات) على ما إذا كانت المادة الجينية مُوَرَّثه من الأم أو الأب وهذا خير مثال **للتَبصُّم المُجَينــي genomic imprinting**. وقد تورَّث متلازمات الجين المجاور الأُخرى من أحد الأبوين، وتشمل: **متلازمة ميلر – ديكر Miller-Diecker** (الدماغ الأملس lissencephaly وتأخر النماء والنوبات seizures والشذوذات في القلب والوجه الناتجة عن الخَبن في 13 p17) ومعظم حالات **المتلازمة** الشراعية **الوجهية القلبية (شبرينتزن) Shprintzen** (عيوب حنكية، عيوب جزعية مخروطية في القلب conotruncal heart defects، تأَخُّر الكلام، اعتلال في التعليم واعتلال شبيه بالفصام schizophrenia-like disorder ناتج عن خَبن في 11q22).



الشكل 13.1: مريض مصاب بمتلازمة أنجلمان الناتجة عن الخبن الصغير في الصبغي الأمومي 15. إذا تم توريث هذا العيب عبر الصبغي الأبوي فإنه يؤدي إلى متلازمة برادر – ويللي (الشكل 14.1)

المقرّات الهشة Fragile sites في الصبغي هي *النواحي* التـــي لها نزعه انفصالية عندما تتعرض الخلية لبعض التداولات cell manipulation وكمثال على ذلك، يمكن إظهار هذه المقرات عند زراعة الخلايا اللمفاوية في وسط خالٍ من الفولات. ومع أن العديد من هذه المقرّات تحتوي على مكررات repeats من الــ CGG)، إلا أن المقرّ الموجود على الذراع الطويل للصبغي X (27qX) فقط هو الذي أمكن ربطه بالتغيرات التـــي تحدث في النمط الظاهري وسُمِيًّ هذا **بمتلازمة الصبغي X الهش**. وتتميز هذه المتلازمة بالتخلف العقلي وباتساع الأُذنين وبالفك البارز والقُزحية الشاحبة الزرقاء. والذكور هم أكثر عرضة للإصابة من الإناث (1 في كل 1000) مقابل (1 في كل 2000) مما يتسبب في رجحان الذكور بين المتخلفين عقلياً. وتأتـــي هذه المتلازمة في المركز الثانـــي فقط بعد متلازمة داون كسبب للتخلف العقلي الناتج عن الشذوذات الصبغية.



الشكل 14.1: مريض مصاب بمتلازمة برادر– ويلي الناتجة عن الخبن الصغير في الصبغي الأبوي 15. إذا تم توريث هذا العيب عبر الصبغي الأمومي فإنه يؤدي إلى متلازمة أنجلمان (الشكل 13.1).

الطفرات الجينية *Gene Mutations*

تُورّث الكثير من التشكيلات الولادية congenital formations في الإنسان، وبعضها يُظهر بوضوح نظام مندل الوراثي. وتُعزى الكثير من العيوب الولادية مباشرة إلى تغيُّر في تركيب جين مفرد أو في وظيفته، فيما يعرف **بطفرة الجين المفرد single gene mutation**. ويعدُّ هذا النوع من العيوب مسؤولاً عن 8% تقريباً من جملة التشوهات في الإنسان.

وباستثناء الصبغي (X) والصبغي (Y) في الذكر، فإن كل الجينات توجد كأزواج أو **الائل alleles** لذلك تحتاج كل محدَّدة جينية genetic determinant إلى جرعتين doses، إحداهما من الأُم، والأخرى من الأب. أما إذا أحدث الجين الطافر شذوذاً من جرعة واحدة على الرغم من وجود أليل طبيعي، فيعدُّ هذا **طفرة سائدة dominant mutation**. أما لو توجّب أن يكون الأليلان غير طبيعيين (جرعة مزدوجة) أو كانت الطفرة مرتبطة بالصبغي (X) في الذكر فإنها تعدُّ **طفرة مُتنحية recessive**. وقد تكون التدرّجاتgradations في تأثيرات الجينات الطافرة ناتجة عن عوامل مُحوِّرة modifying factors.

لقد أدى إدخال تقنيات البيولوجيا الجُزيئية إلى ازدياد معرفتنا بالجينات المسؤولة عن النماء الطبيعي. وهكذا أظهر التحليل الجينـــي للمتلازمات البشرية، وبالتتابع، بأن الطفرات في هذه الجينات نفسها هي المسؤولة عن بعض الشذوذات الولادية وأمراض الطفولة. وبذلك توضّحت العلاقة بين الجينات النماء الرئيسية ودورها في المتلازمات السريرية. وبالإضافة لتسببها في الشذوذات الولادية، قد تؤدي الطفرات دوراً هاماً في تكوين **أخطاء الاستقلاب الخلقية inborn errors of metabolism** والتـــي من بينها بيلة الفنيل كيتون phenylke- tonuria والبيلة الهوموسستينية homocystinuria والغلاكتوزمية galactosemia، وهي غالباً ما تكون مصحوبة بالتخلف العقلي أو قد تتسبب في إحداث درجات مختلفة منه.

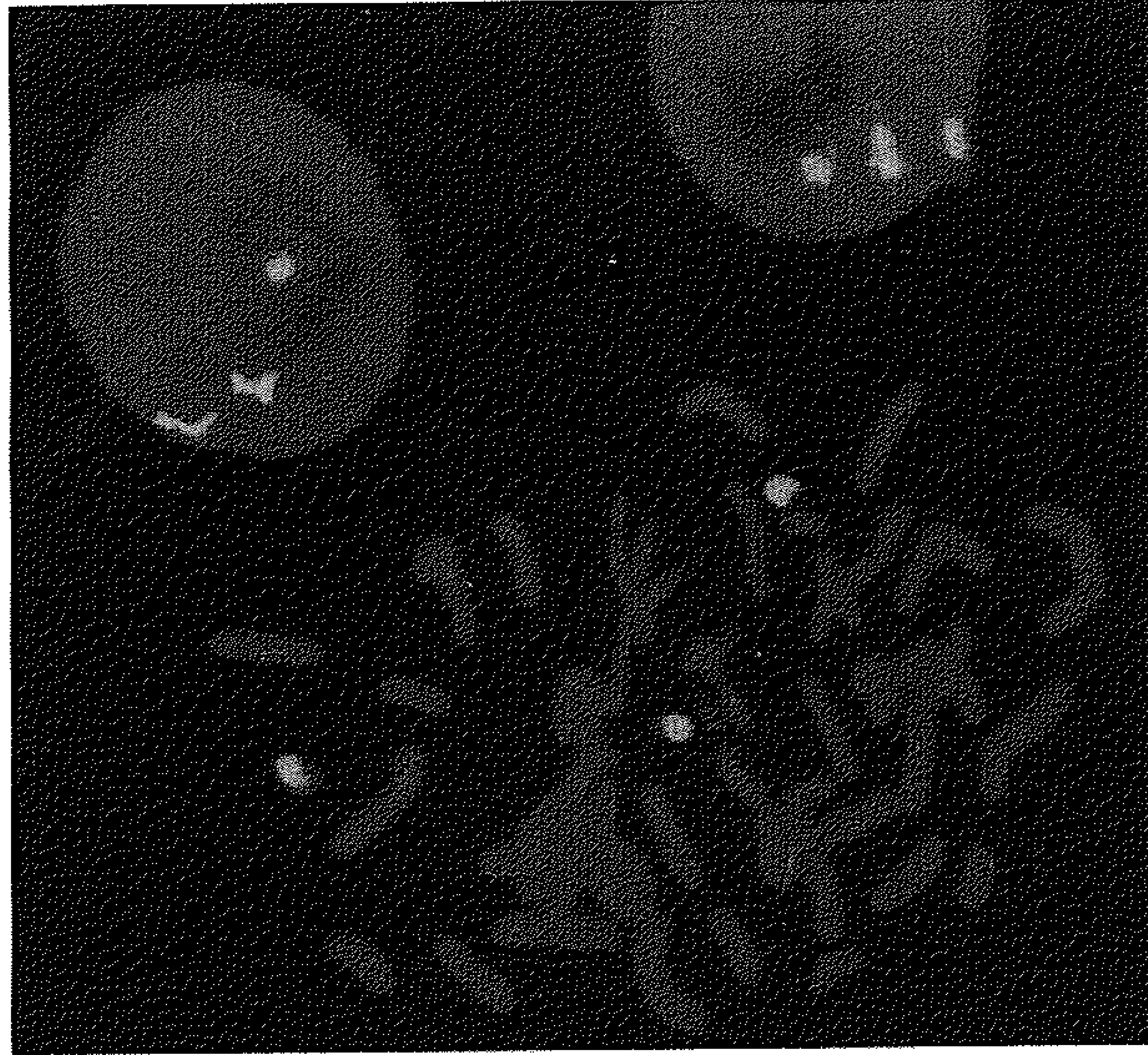
التقنيات التشخيصية لاستعراف الشذوذات الجينية

Diagnostic techniques for Identifying Genetic Abnormalities

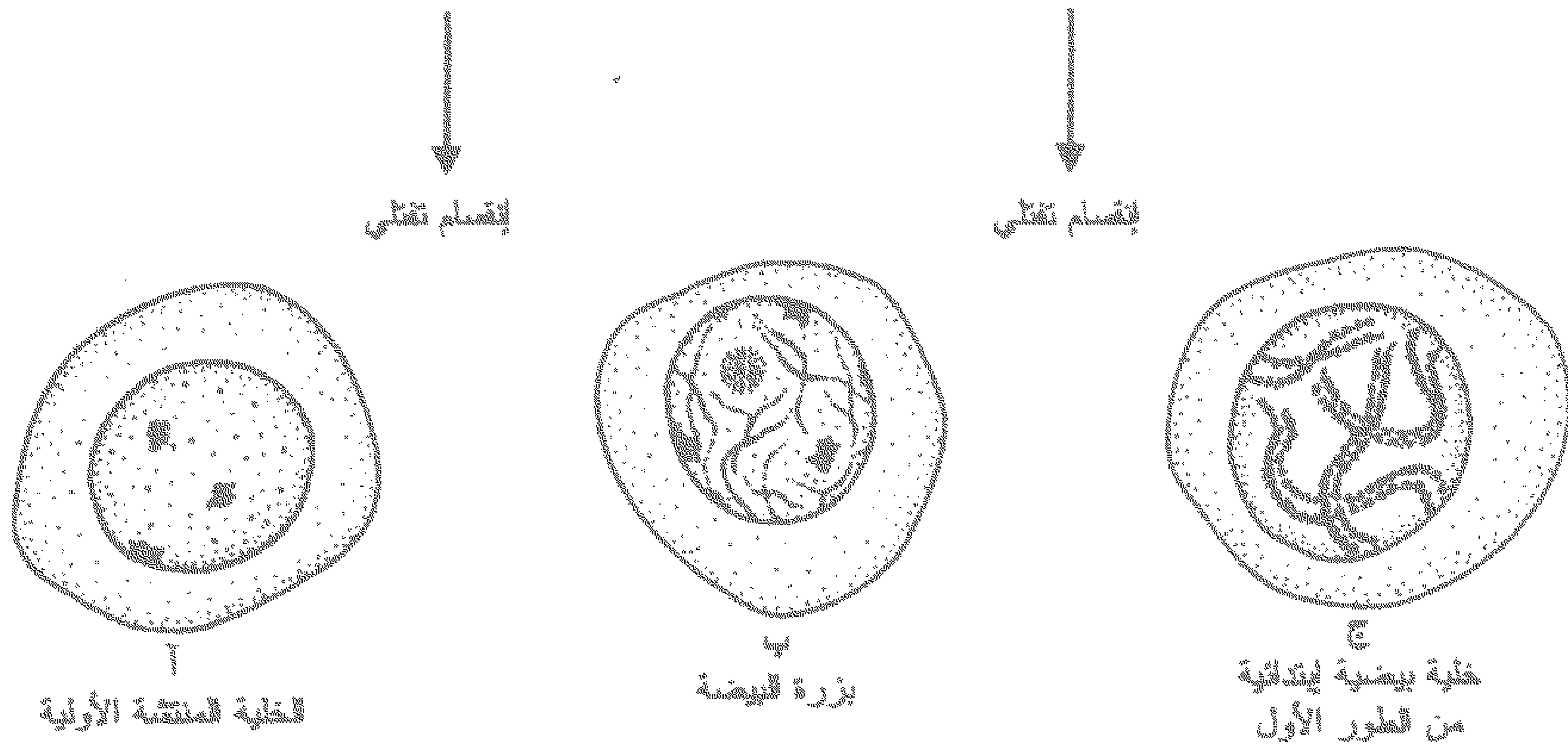
يستعمل تحليل صبغيّات الخلايا لمعرفه عدد الصبغيات وكمالها integrity. وتحتاج هذه التقنية إلى خلايا منقسمة، مما يتطلب تأسيس مزارع خلوية يجري إيقاف الانقسام فيها في

الطور التالي metaphase بوساطة معالجات كيمائية. تُصبغ هذه الصبغيات بصبغة **جيمسا** Giemsa لإظهار نماذج الاستشراط الفاتح والقاتم light and dark banding (الشكل 6.1 شريط G) الفريد بكل صبغي unique. يمثّل كل شريط 10×10^6 (5-6 ملايين) "زوج أساس" من الدنا DNA والذي قد يحتوي على القليل أو الكثير من مئات الجينيات. لقد ظهرت حديثاً **طُرُقُ استشراط الطور التالي ذو المَـيْز العالي high resolution metaphase banding techniques** والتـي تُظْهِر عدداً أكبر من الشرائط التـي تمثل حتـى القطع الأصغر من الدنا DNA مما يساعد في تشخيص الأخبان Deletions الصغيرة.

تستعمل كذلك تقنيات جُزيئية حديثة مثل **تألق التهجين في الموضع fluorescence in situ hybridization** والتـي تُستعمل فيها مسابير probes خاصة بالدنا DNA للتعرف على الصيغة الصبغية ploidy لصبغيات قليلة مختارة. تُهجّن المسابير المتألقة لصبغيات، أو مواضع جينية genetic loci وذلك باستعمال خلايا على شريحة ثم تُظهّر النتيجة بوساطة المجهر المتألّق (الشكل 15.1). **تحليل النمط النووي الطيفي Spectral karyotype analysis** هي تقنية يُهَجّن فيها كل صبغي لمسبار متألق وخاص بلون مختلف، ثم تحلّل النتائج بوساطة الحاسوب.



الشكل 15.1: تألُّق التهجين في موضعه باستعمال مسبار للصبغي 21. تم إظهار خليتين في الطور البيني وانتشار الصبغيات في الطور التالي. كل واحدة لها ثلاثة ميادين أُسدل عليها بالمسبار وذلك من مميزات التثلُّث الصبغيات 21 (متلازمة داون).



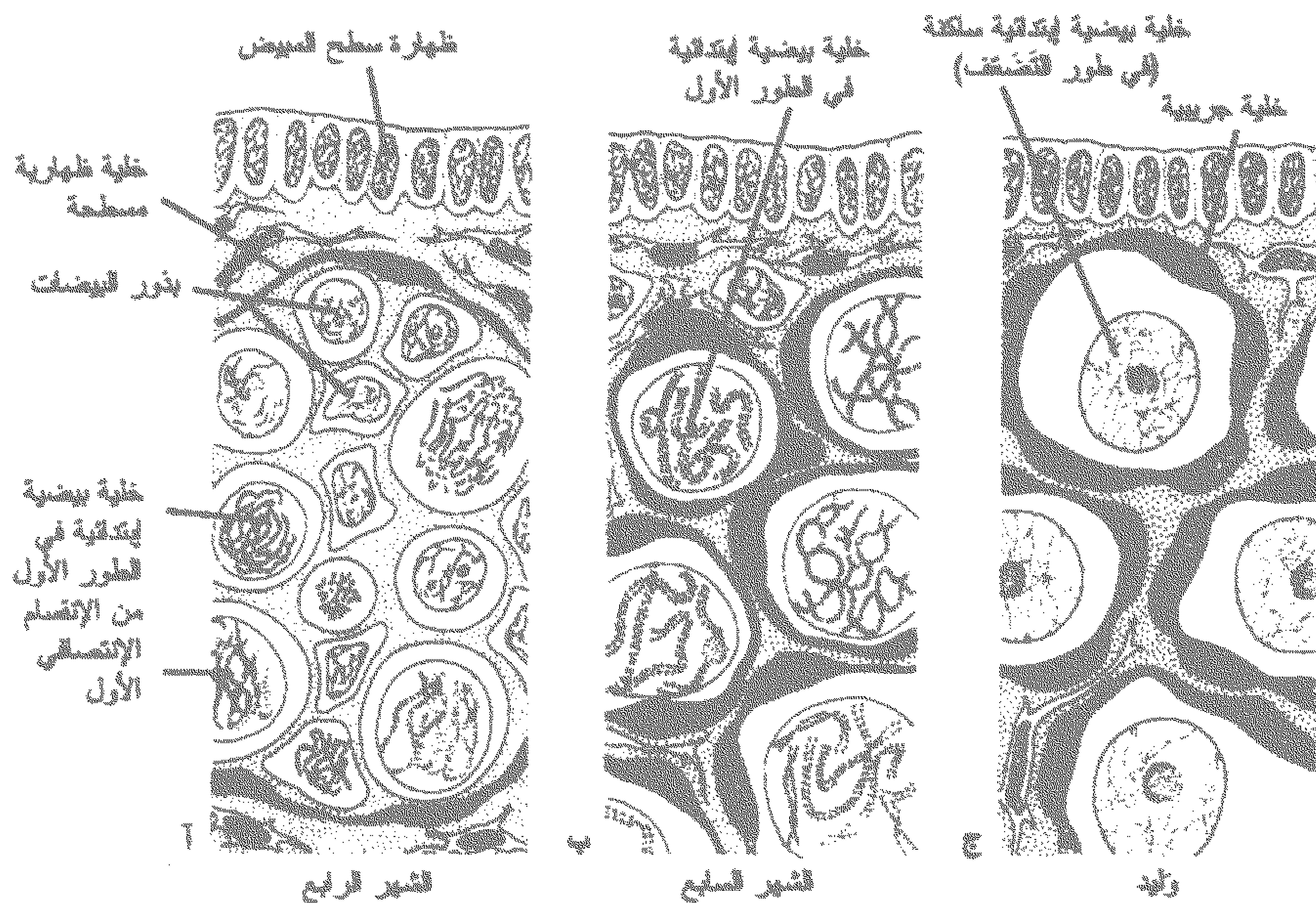
الشكل 16.1: تمايز الخلايا المنتشة البدائية إلى بذور بيضة يبدأ بعد وصولها إلى المبيض بقليل. عند الشهر الثالث للنمو، بعض بذور البيضة تنتج خلايا بيضية ابتدائية والتي تدخل في الطور الأول للانقسام الانتصافي الأول وهذا الطور قد يستغرق 40 سنة أو أكثر ولا ينتهي إلا عندما تكمل الخلية نضوجها الأخير، وفي هذه الفترة تحمل 46 صبغياً ثنائي البنية.

التغيُّرات المورفولوجية أثناء نضوج الأعراس
Morphological Changes During Maturation of the Gametes

تكوّن البيضة Oogenesis

نضوج الخلايا البيضية يبدأ قبل الولادة
Maturation of Oocytes Begins Before Birth

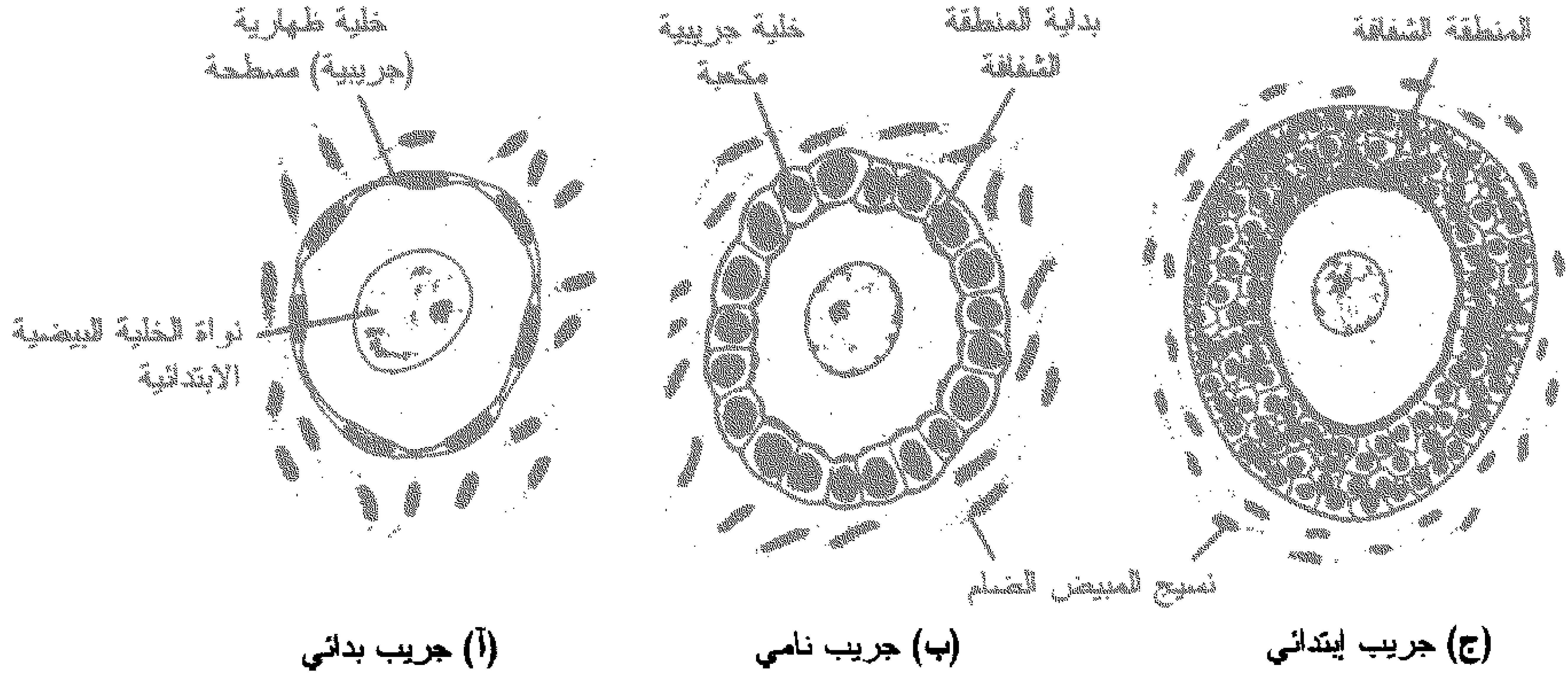
عند وصول الخلايا الجنسية البدئية إلى الغدة التناسلية للأُنثى (جينياً)، تتميز إلى بذور بيضات oogonia (الشكل 16.1 آ و ب). وتقوم هذه الخلايا بعدد من الانقسامات التفتلية، وتنتظم في نهاية الشهر الثالث في عناقيد محاطة بطبقة من الخلايا الظهارية المسطّحة flat epithelial cells (الشكل 18.1&17.1). وبينما تشتق كل بذور البيضات oogonia الموجودة في عنقود واحد في الأغلب من خلية واحدة، فإن الخلايا الظهارية المسطحة، والتـــي تعرف **بالخلايا الجريبية follicular cells**، تنشأ من ظهارة سطح المبيض.



الشكل 17.1: مقطع من المبيض في مرحل مختلفة للنمو. آ. بذور البيضات في عناقيد في قشرة المبيض. يظهر بعضها الانقسام التفتلي، ويتطور بعضها الآخر إلى خلايا بيضية ابتدائية ويدخل في الطور الأول من الانقسام الانتصافي الأول. **ب**. تحولت بذور البيضات كلها تقريباً إلى خلايا بيضية أولية في الطور الأول من الانقسام الانتصافي الأول ج. لا توجد بذور بيضات. تكون كل خلية بيضية ابتدائية محاطة بطبقة من الخلايا الجريبية وتكوّن الجريب البدائي. تدخل الخلية البيضية في طور التضعّف من الطور الأول وتبقى فيه إلى ما قبل الإباضة مباشرة. وعندها فقط تدخل الخلايا الطور الثاني من الانقسام الانتصافي الأول.

تواصل معظم بذور البيضات الانقسام التفتلي، ولكن يتوقّف بعضها عند الطور الأول من الانقسام الانتصافي (1) meiosis 1 لتُكَوِّن **الخلايا البيضية oocytes** (الشكلان 17.1آ & 16.1ج). تتزايد بذور البيضات في عددها بسرعة وفي أثناء الأشهر القليلة التالية، يصل العدد الكلي للخلايا الجنسية germ cells في المبيض إلى الحد الأقصى والذي يقدّر بـــ (7) ملايين وبنهاية الشهر الخامس للنماء ما قبل الولادة. تبدأ في هذا الحين عملية موت الخلية، حيث تصبح معظم بذور البيضات والخلايا البيضية الأولية رتقية atretic. تتنكس أغلب بذور البيضات وببلوغ الشهر السابع، باستثناء القليل منها القريب من السطح. وتدخل كل الخلايا البيضية الابتدائية المتبقية في الطور الأول من الانقسام الانتصافي (1)، وغالباً ما تُحاط كل واحدة منها بطبقة من الخلايا الظهاريه المسطحة (الشكل 17.1 ب).

وتُعرف الخلايا البيضية الابتدائية مع الطبقة التـــي تحيط بها **بالجريب البدئي primordial follicle** (الشكل 19.1آ).

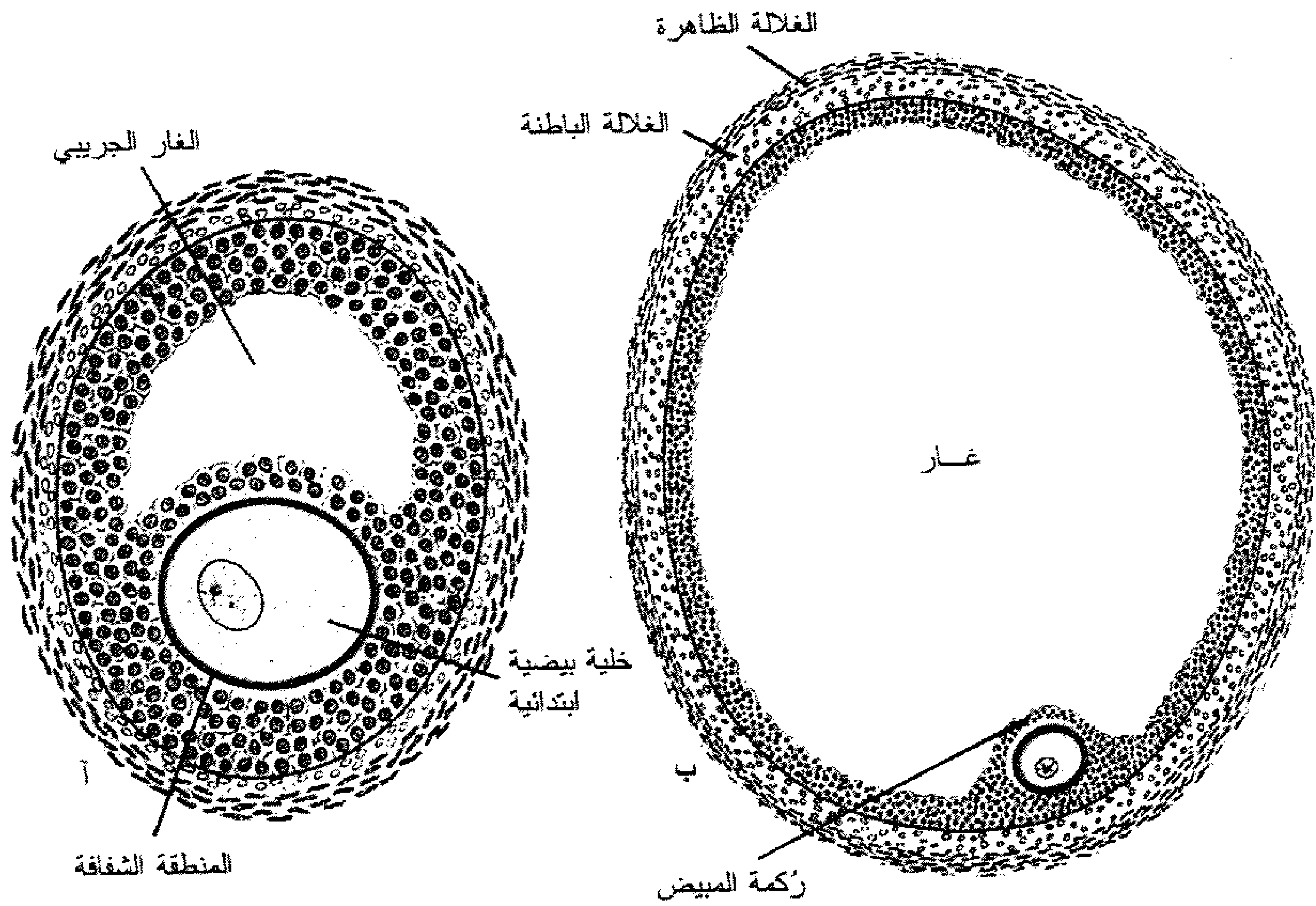


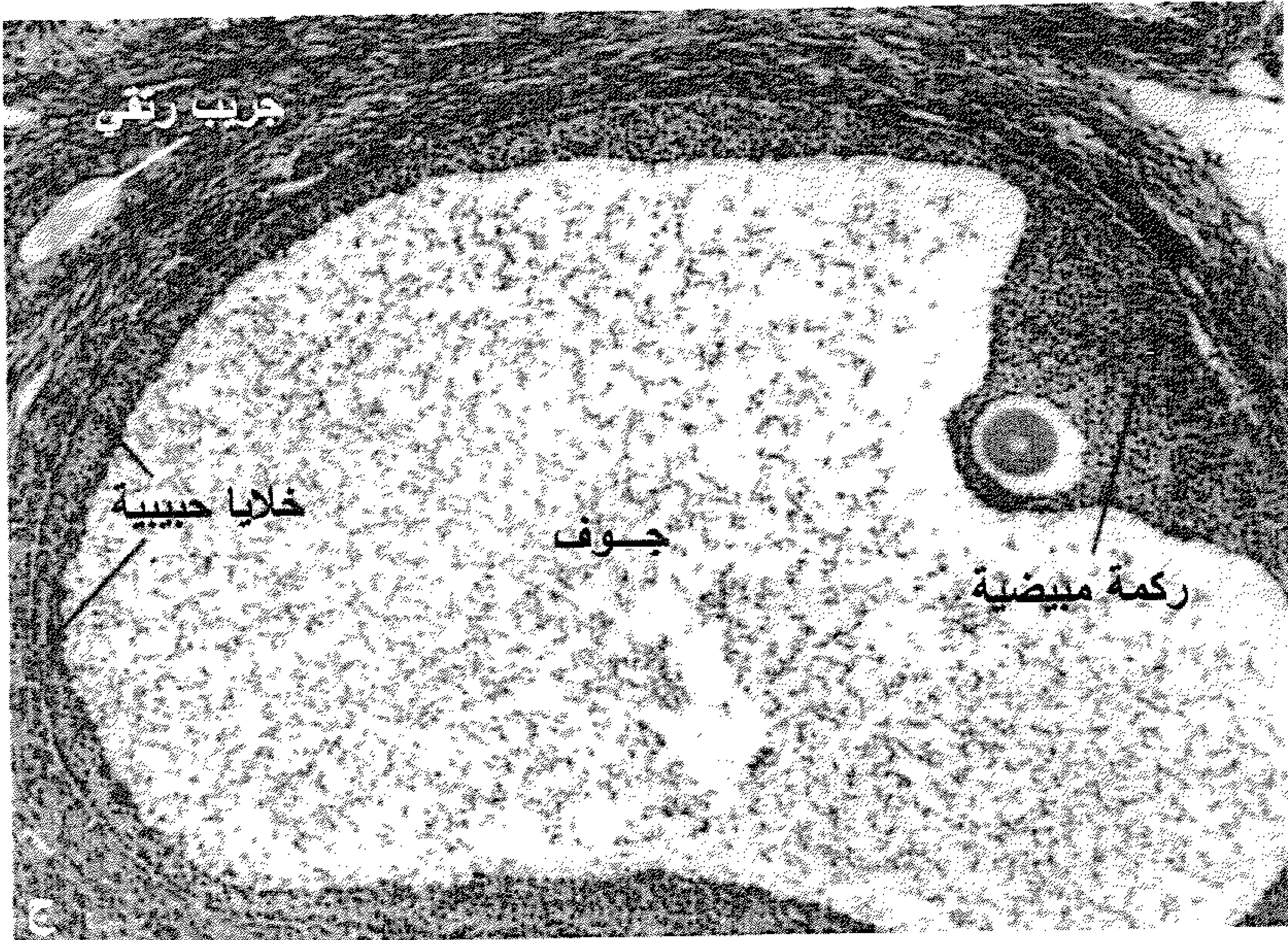
الشكل 18.1: آ. جريب بدائي يتكون من خلايا بيضية ابتدائية محاطة بطبقة من الخلايا الظهارية المسطحة. ب. طور أولي أو قبل غاري مبكر، إستُنفِرَ الجريب من مخزون الجريبات الابتدائية. وبينما ينمو الجريب، تصبح الخلايا الجريبية مكعبة وتبدأ من إفراز المنطقة الشفافة، والتي يمكن رؤيتها في رُقع غير منتظمة على سطح الخلية البيضية الابتدائية. ج. جريب إبتدائي (قبل غاري) ناضج وخلايا جريبية تُشكِّل طبقة مطبقة من الخلايا المحببة حول الخلية البيضية، وجود منطقة شفافة واضحة.

نضوج الخلايا البيضية يتواصل عند البلوغ

Maturation of Oocytes Continues at Puberty

عندما يقترب زمن الولادة، تكون كل الخلايا البيضية الابتدائية قد دخلت في الطور الأول للانقسام الانتصافي (1)، ولكن بدلاً من تقدمها إلى الطور التالي metaphase، تدخل الخلايا في طور التضعُّف diplotene، وهو فترة راحة أثناء الطور الأول، ويتميز بوجود شبكة متداخلة من الكروماتين (الشكل 17.1ج). تبقى الخلايا البيضية الابتدائية في الطور الأول ولا تكمل انقسامها الانتصافي الأول قبل البلوغ، وهو على ما يبدو بسبب مثّبط نضوج الخلية البيضية oocyte maturation inhibitor (OMI) وهو مادة تفرزها الخلايا الجريبية. ويتراوح العدد الكلي للخلايا البيضية الابتدائية، عند الولادة ما بين 700,000-2 مليون. وتصبح أغلب الخلايا البيضية رتقية (ضامرة) في أثناء الطفولة، توجد منها حوالي 400,000 فقط عند بداية البلوغ، بينما سيجري إبــاضة أقل من 500 خلية. أمــا بعض الخلايا البيضية التــي يكتمل





الشكل 19.1: آ. جريب الطور الثانوي (الغاري). تكون الخلية البيضية المحاطة بالمنطقة الشفافة لا مركزية، يتكون الغار بتجمع سائل في الأحياز بين الخلايا. لاحظ انتظام خلايا الغلالة الباطنة والغلالة الظاهرة. **ب**. جريب ثانوي (غرافي) ناضج. اتسع الغار بوضوح وامتلأ بالسائل الجريبـــي وأحيط بطبقة مطبقة من الخلايا المحببة انغرست الخلية البيضية في كل من الخلايا المحببة، ركمة المبيض، ج. صورة ميكروفوتغرافية لجريب ثانوي له غار متسع وممتلئ بسائل وقطره 20مم ×65) .

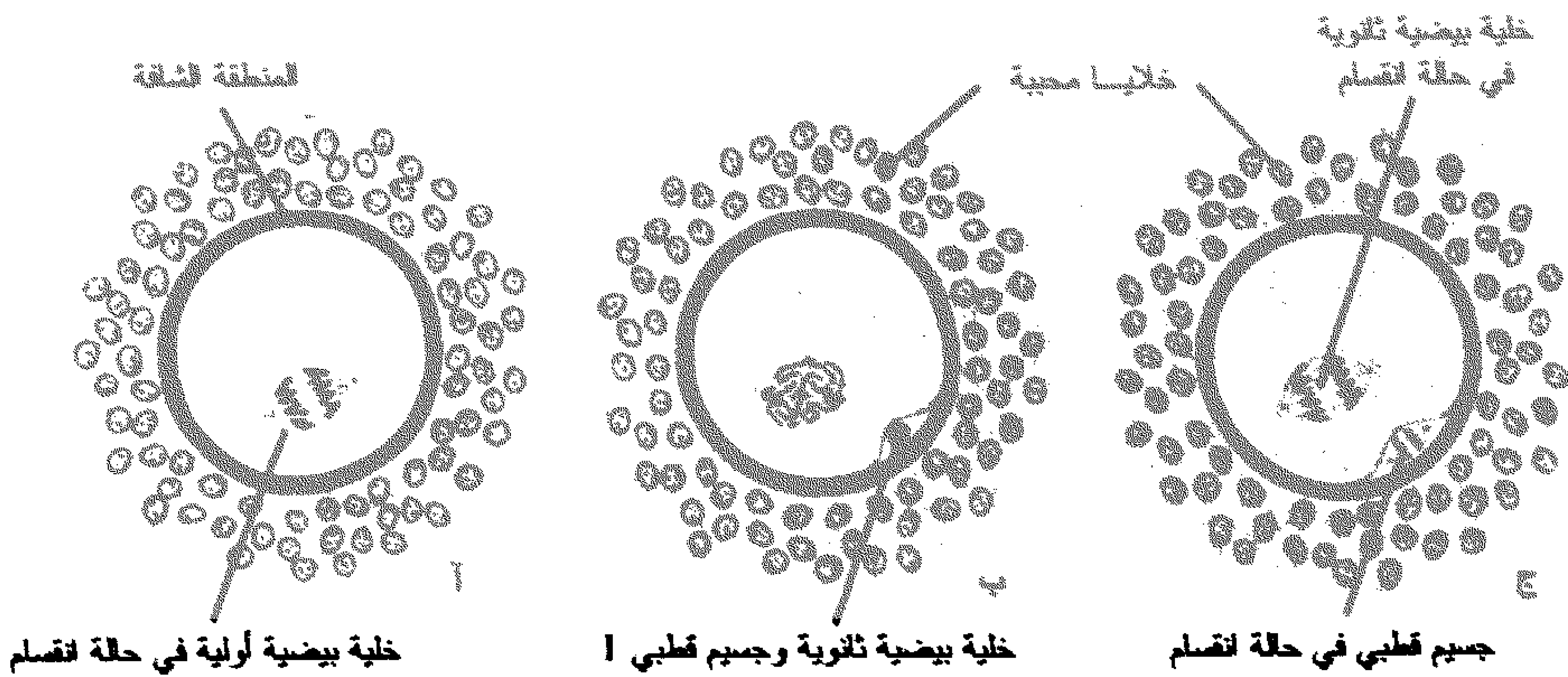
نضوجها في مرحلة متأخرة من الحياة فهي في الأصل في طور التضعّف من الانقسام الانتصافي الأول ما يقرب من أربعين سنة قبل الإباضة. لا يُعْرَف ما إذا كان طور التضعّف هو الطور الأفضل لحماية الخلية البيضية من المؤثرات البيئية أم لا ولكن حقيقة زيادة اختطار إصابة الأطفال بشذوذات صبغية بازدياد عمر الأم يشير بدوره إلى أن الخلايا البيضية الابتدائية تكون عرضةً للمخاطر كلّما شاخت.

يتأسس مخزون من الجريبات النامية عند البلوغ ويجري إمدادها من الجريبات البدائية. ويُنتقى 15-20 جريباً من هذا المخزون شهرياً، لتبدأ بالنضوج مارّةً بثلاثة أطوار: (1) **الطور الأولي** أو **قبل الغاري** **preantral**. (2) **الطور الثانوي** أو **الغاري** (يسمي أيضاً **الحويصلي** vesicular أو **الغرافي** **Graafian**). (3) الطور **قبل الإباضي**. إنّ الطور الغاري هو الطور الأطول، بينما يستغرق الطور قبل الإباضي حوالي 37 ساعة قبل الإباضة. عندما تبدأ الخلية البيضية في النماء، تتحول الخلايا الجريبية المحيطة من مسطحة إلى مكعبة وتتكاثر لتصبح ظهارة مطبقة من الخلايا المحببة granulosa cells، وتسمى الوحدة بالجُريب الأولي (الشكل 18.1 ب و ج). تستند الخلايا المحببة على غشاء قاعدي basement membrane يفصل بينها وبين الخلايا السدوية stromal المحيطة والتـــي تُكوِّن القراب الجُرَيـــي theca folliculi. وتفرز الخلايا المحببة والخلية البيضية طبقة من البروتين السكري على سطح الخلية البيضية تعرف **بالمنطقة الشفافة** zona pellucida (الشكل 18.1ج). وبينما تواصل الجريبات بالنمو، تنتظم خلايا القراب الجريبـــي theca folliculi في طبقة داخلية من الخلايا الإفرازية تُعرف **بالغلالة الباطنة للقراب الجريبـــي** ومحفظة ليفية خارجية تُعرف **بالغلالة الظاهرة للقراب الجريبـــي**. تمتد نواتـــيء أصبعية من الخلايا الجريبية عبر المنطقة الشفافة لتتداخل interdigitate مع زُغيبات microvilli الغشاء البلازمي للخلية البيضية. وهذه النتؤات مهمة لنقل المواد من الخلايا الجريبية إلى الخلية البيضية.

تظهر فراغات مملؤة بسائل بين الخلايا المحببة بمواصلة النماء. تندمج هذه الفراغات لتُكَوِّن الغار، وهنا يسمى الجريب **بالجريب الثانوي** (**الحويصلي، الغرافي**). يكون الغار في البداية هلالي الشكل ولكنه يتسع بمرور الزمن (الشكل 19.1). تبقى الخلايا المحببة لتُّكون رُكمة المبيض cumulus oophorus. ويصل قطر الجريب الثانوي عند النضوج إلى حوالي (25) مم

أو أكثر. ويكون محاطاً بالغلالة الباطنة للقراب الجريبـــي والتـــي تتميز بالإفراز السترويدي وبأنها غنية بالأوعية الدموية وبالغلالة الظاهرة التـــي تلتحم تدريجياً مع سَدَى المبيض (الشكل 19.1).

يبدأ عدد من الجريبات في النماء مع كل دورة مبيضية، لكن واحداً فقط هو الذي يصل للنضوج الكامل بينما تتنكس البقية وتصبح رتقية (الشكل 19.1ج). عندما يصل الجُريب الثانوي للنضوج، يجيش الهرمون الملوتن ويشجع نمو الطور قبل الإباضي. يكتمل الانقسام الانتصافي (1) وينتج عن ذلك خليتان بنتان غير متساويتين في الحجم. تحتوي كلٌ منهما على (23) صبغياً مزدوج البنية (الشكل 20.1 آ و ب). تستلم إحدى الخلايا الكمية الكبيرة من الهيولي وتعرف **بالخلية البيضية الثانوية secondary oocyte**، بينما لا تحصل الخلية الأخرى، أي **الجسم القطبـــي الأول first polar body**، على شئ من الهيولي تقريباً. يقع الجسم القطبـــي الأول بين المنطقة الشفافة وغشاء الخلية البيضية الثانوية، في الفراغ حول المـــحي perivitelline space (الشكل 20.1ب). تدخل الخلايا بعد ذلك في الانقسام الانتصافي (2)، لكنها تتوقف في الطور التالي قبل الإباضة بثلاث ساعات تقريباً. لا يكتمل الانقسام الانتصافـــي الثانـــي إلا إذا تم تخصيب الخلية البيضية، وإن لم يحدث ذلك فإن الخلية تتنكس



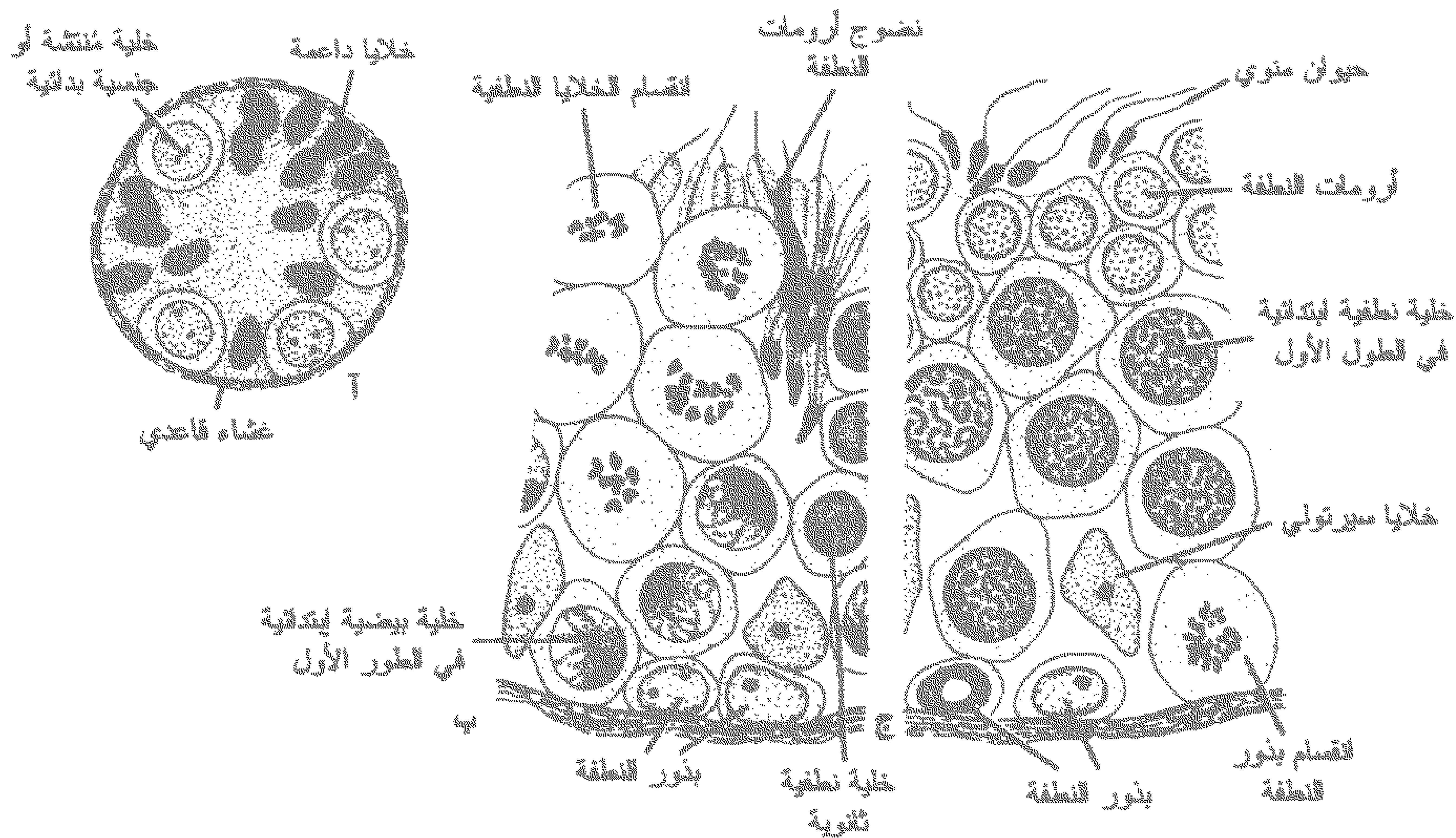
الشكل 20.1: نضوج الخلية البيضية. آ. خلية بيضية ابتدائية تظهر مغزل الانقسام الانتصافي الأول. ب. خلية بيضية ثانوية وجسم قطبـــي أول. غشاء النواة غير موجود. ج. خلية بيضية ثانوية تظهر مغزل الانقسام الانتصافي الثانـــي. ينقسم الجسم القطبـــي الأول أيضاً

بعد مرور (24) ساعة تقريباً بعد الإباضة. كذلك يدخل الجسم القطبـــي الأول في انقسام ثانٍ (الشكل 20.1ج).

الإنطاف SPERMATOGENESIS

نضوج النطفة يبدأ عند البلوغ Maturation of Sperm Begins at Puberty

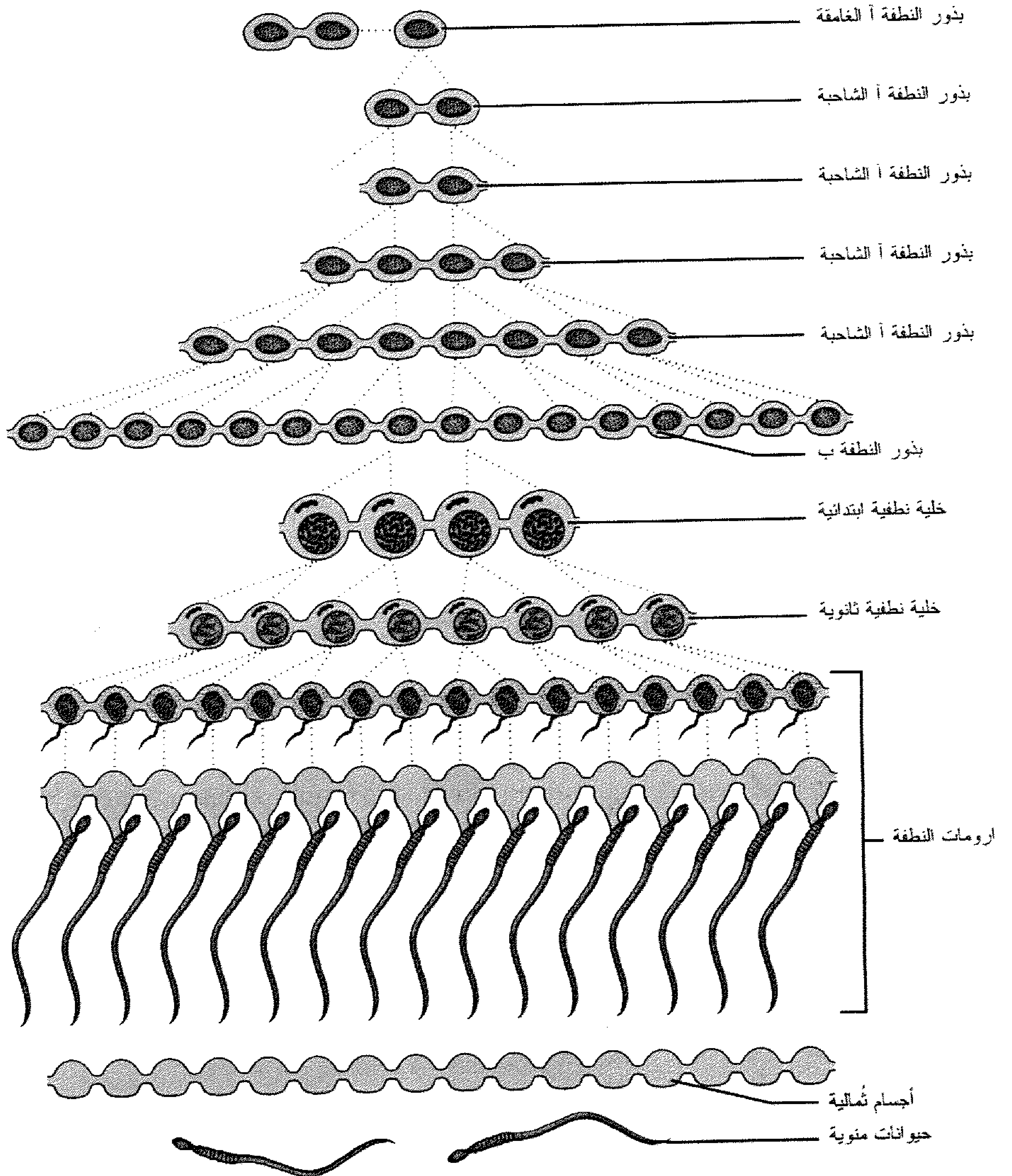
يضم الإنطاف، الذي يبدأ عند البلوغ، كل الأحداث التـــي تتحول عبرها بذور النطفة spermatogonia إلى حيوان منوي. يمكن التعرّف عند الولادة على الخلايا الجنسية في الذكر في الحبال الجنسية sex cords للخصية كخلايا ضخمة وشاحبة ومحاطة بخلايا داعمة (الشكل 21.1آ). أما الخلايا الداعمة التـــي تشتق من الظهارة السطحية للغدة، بطريقة الخلايا الجريبية نفسها فتصبح خلايا مساندة أو خلايا سيرتولي بأسلوب الخلايا الجريبية نفسه (الشكل 21.1ج).



الشكل 21.1: مقطع عبر الحبال الجنسية الابتدائية لطفل ولد حديثاً يظهر خلايا منتشة بدائية وخلايا داعمة. **(ب)** و**(ج)** مقطعان من النواقل المنوية في قطاع مستعرض. لاحظ المراحل المختلفة.

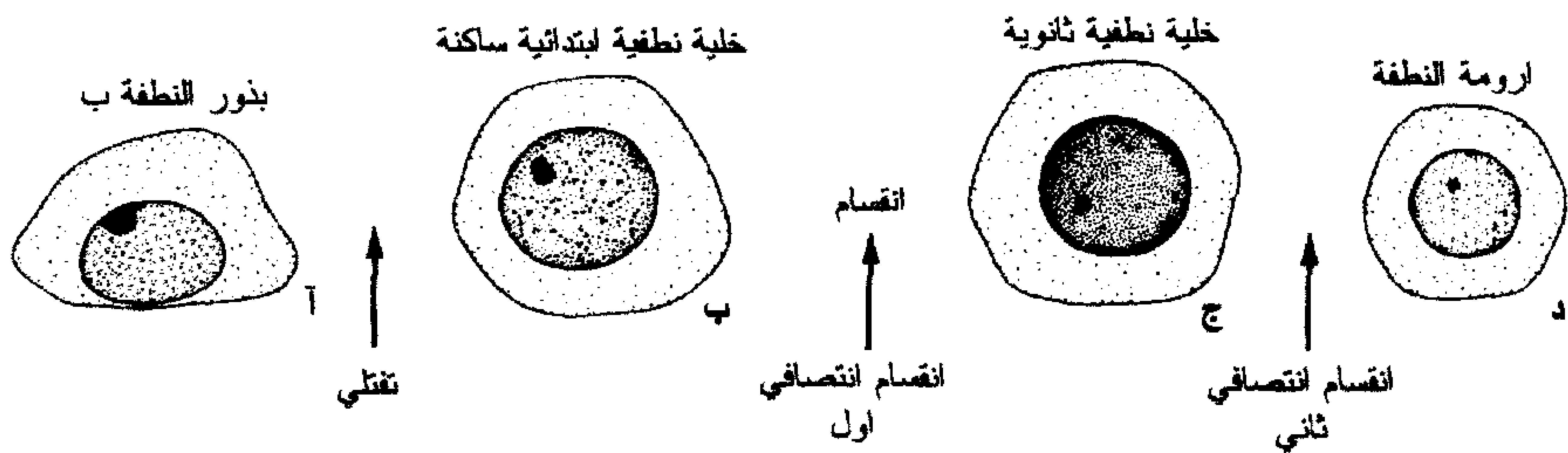
تكتسب الحبال الجنسية لمعةً lumen قبل البلوغ بفترة وجيزة، وتصبح الأُنيبيبات الناقلة للمنـــي. تنتج الخلايا الجنسية البدئية خلايا جذعية منتجة للبذرة المنوية spermatogonal

stem cells في الوقت نفسه تقريباً. تخرج الخلايا في فترات منتظمة من هذه الخلايا الجذعية لتُكَوِّن بذور النطفة من النمط (أ)، والتـــي بتكوينها يبدأ الإنطاف. تتعرض بذور النطفة من



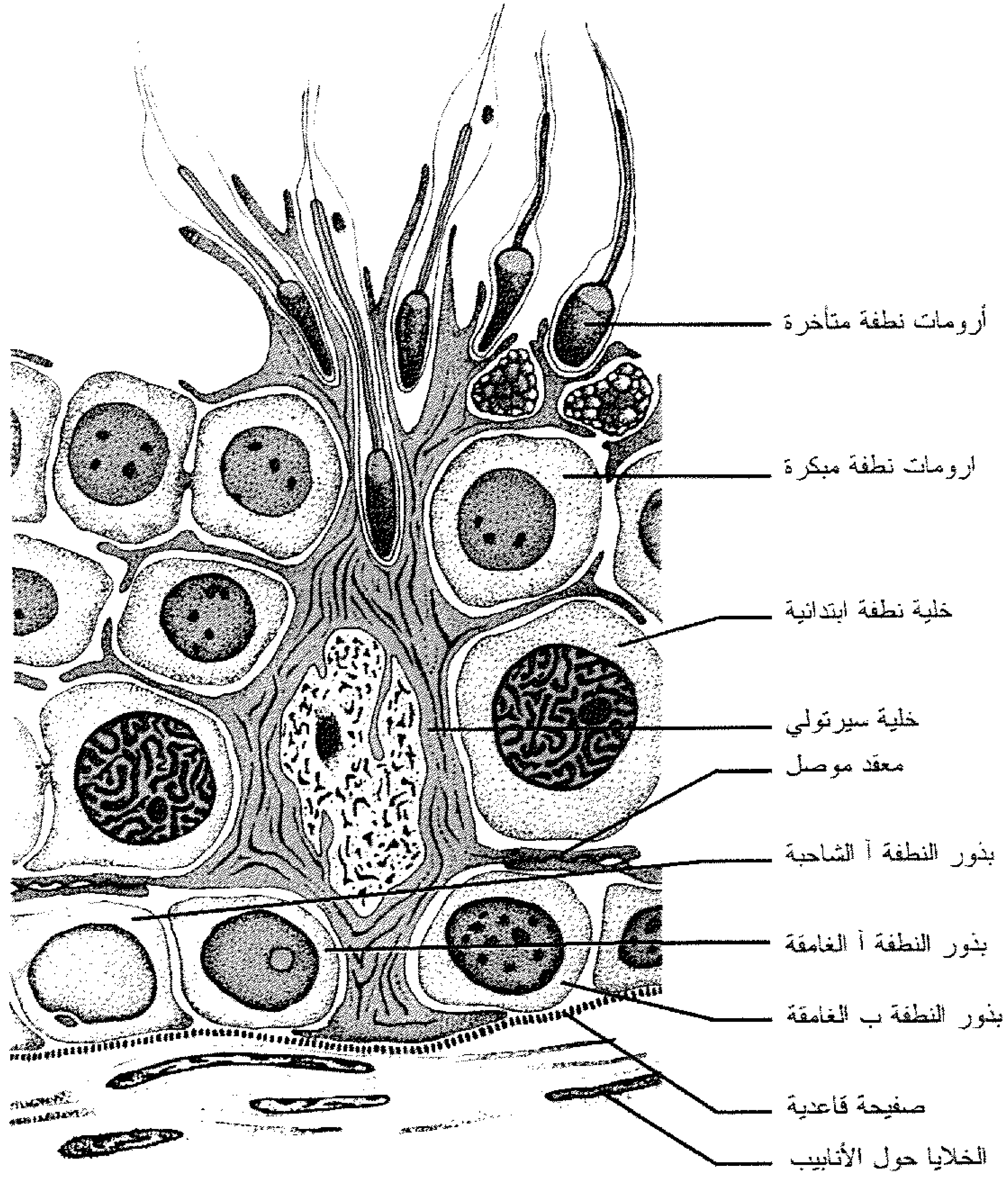
الشكل 22.1: بذور النطفة (آ) مشتقة من خلايا بذور النطفة الجذعية. وتمثل الخلايا الأولى في الإنطاف. تؤسس مستعمرات من الخلايا بينها جسور الهيولي التي تربط الخلايا ببعضها في كل انقسام تالٍ إلى أن ينفصل الحيوان المنوي من الأجسام الثمالية. في الحقيقة إن عدد الخلايا المرتبطة ببعض أكبر بكثيرٍ مما يبدو من هذا الشكل

النمط (أ) لعدد محدود من الانقسامات التفتلية لتُكَوِّن نسيلة من الخلايا clone of cells. وينتج الانقسام الأخير لهذه الخلايا بذور النطفة من النمط (ب) والتـــي تنقسم لتعطي الخلايا النطفية الابتدائية (الشكلان 21.1 & 22.1) تدخل الخلايا النطفية الابتدائية بعدها في طور أول مُطَوّل (22 يوماً) يكتمل بعده الانقسام الانتصافي (1) بسرعة وتكون **الخلايا النطفية الثانوية**. تبدأ هذه الخلايا أثناء الانقسام الانتصافي الثانـــي فوراً في تكوين **أرومات النطفة الفردانية haploid spermatids** (الشكلان 21.1 - 23.1). وخلال سلسلة الأحداث هذه، منذ أن تفارق خلايا النمط (أ) جمهرة الخلايا الجذعية، وحتـــى تكوين الأرومات النطفية، تكون حركية الخلية غير مكتملة لذلك تُربط أجيال الخلايا بوساطة جسور من الهيولي. ولذا فإن نتاج البذرة النطفية من النمط (أ) المفردة يُكَوِّن نسيلة من الخلايا الجنسية التـــي تبقى مرتبطة طيلة فترة التمايز (الشكل 22.1). وبالإضافة إلى ذلك فإن بذور النطفة وأرومات النطفة تبقى مُنغرِسة في ردوب recesses من خلايا سيرتولي، طيلة فترة نمائها (الشكل 24.1). وبهذه الطريقة فإن خلايا سيرتولي تدعم الخلايا الجنسية وتحميها وتشارك في تغذيتها وتساعد كذلك في إطلاق الحيوانات المنوية الناضجة.



الشكل 23.1: نواتج الانقسام الانتصافي أثناء الانطاف في البشر

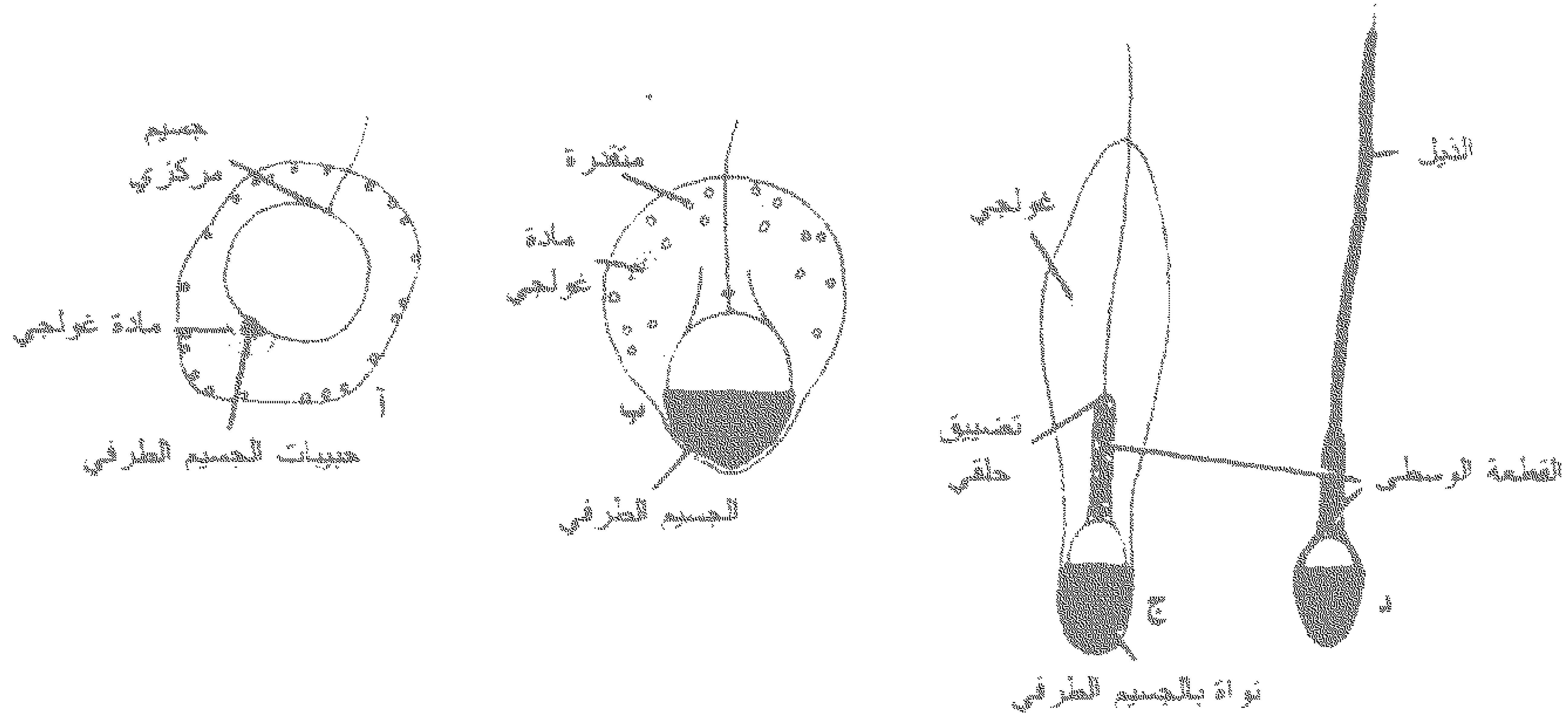
يجري التحكم في الإنطاف عن طريق الهرمون الملوتن (LH) الذي تنتجه الغدة النخامية. يرتبط الهرمون الملوتن بمستقبلات على خلايا ليدغ Leydig ويحفّز إنتاج التستوستيرون الذي يرتبط بدوره بخلايا سيرتولي ليشجّع الإنطاف. كذلك يعدُّ الهرمون المنبه للجريب (FSH) ضرورياً، لأن ارتباطه بخلايا سيرتولي يحفّز إنتاج سائل الخصية وتخليق البروتينات المستقبلة للأندروجين داخل الخلية.



الشكل 24.1: خلايا سيرتولي وخلايا نطفية ناضجة. بذور النطفة وخلايا نطفية وأرومات النطفة المبكرة تشغل منخفضاً في الوجه القاعدي الخلية، أرومات النطفة من ردوب عصيفة قرب القمة.

تَكَوُّن النطاف Spermiogenesis

تَكَوُّن النطاف هو سلسلة التغيرات التي تتحول بوساطتها أرومات النطفة إلى حيوانات منوية. وتضم هذه التغيرات: (أ) تَكَوُّن **الجُسيم الطرفي** acrosome والذي يُغطي نصف سطح النواة ويحتوي إنزيمات تساعد في اختراق البيضة والطبقات المحيطة بها أثناء الإخصاب (الشكل 25.1). و(ب) تكثف النواة. و(ج) تكوين العنق والقطعة الوسطى والذيل. و(د) ذرف shedding معظم الهيولي. ويبلغ الزمن المطلوب في الإنسان لتحويل بذرة النطفة إلى حيوان منوي ناضج تقريباً (64) يوماً.



الشكل 25.1: المراحل الهامة في تحول أرومة النطفة الإنسانية إلى حيوان منوي.

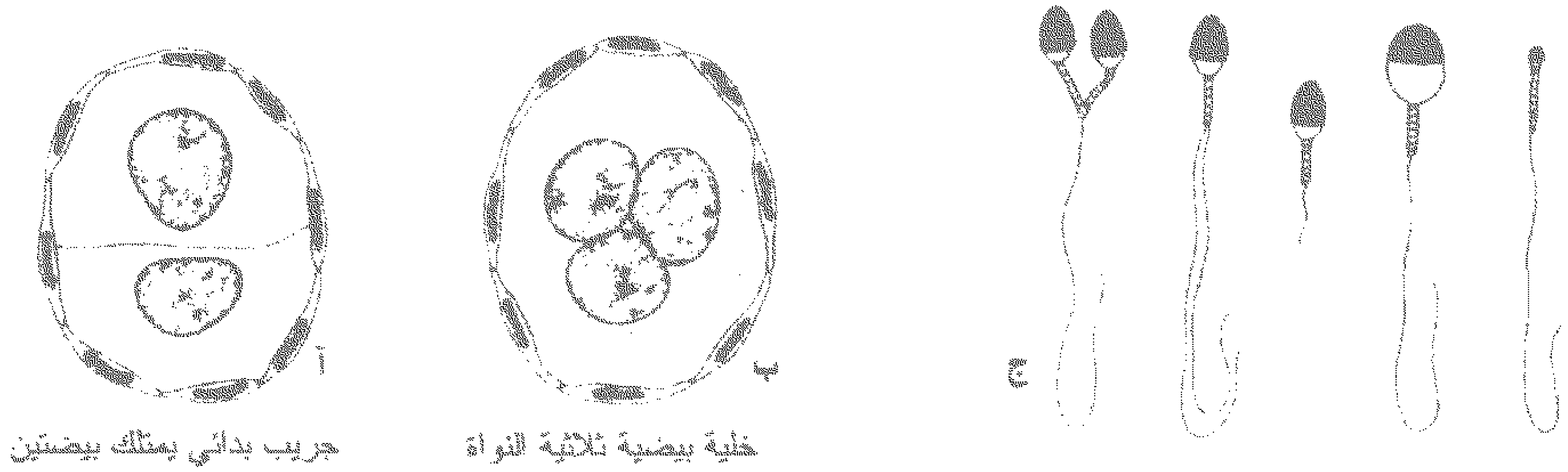
عندما يكتمل تكون الحيوانات المنوية فإنها تدخل إلى لمعة الأُنيبيبات الناقلة للمنـــي، وتُدفع من هناك نحو البربخ بوساطة عناصر قلوصة contractile موجودة في جدار هذه الأُنيبيبات. ومع أن الحيوانات المنوية تكون قليلة الحركة في البداية، إلا أن كمال حركتها يتم في البربخ.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الأعراس الشاذة Abnormal Gametes

قد يحتوي كل جريب مبيضي في الإنسان وفي أغلب الثدييات، على خليتين أو ثلاث خلايا بيضية ابتدائية، سهلة التمييز (الشكل 26.1آ). ومع أن هذه الخلايا قد تعطي توأماً أو توأماً ثلاثياً، إلا أنها غالباً ما تتنكس قبل بلوغها النضوج. قد تحتوي الخلية البيضية الابتدائية الواحدة على نواتين أو ثلاث في بعض الحالات النادرة (الشكل 26.1ب). وتموت مثل هذه الخلايا الثنائيه النواة أو الثلاثية النواة قبل بلوغها النضـوج.

وعلى النقيض من الخلايا البيضية الشاذة abnormal، فإن الحيوانات المنوية الشاذة تشاهد بنسبه أكبر، إذ إن ما يقرب من 10% من الحيوانات المنوية فيها عيوب ملحوظة. قد يكون الشذوذ في الرأس أو الذيل، وقد تكون الحيوانات المنوية عملاقة أو قد تكون قزمة، وأحياناً قد تكون ملتصقة ببعضها (الشكل 26.1ج). إلا أن النطفة المصابة بالشذوذات الشكلية تفتقر إلى الحركة الطبيعية وغالباً ما لا تخصّب أي خلية بيضية.



الشكل 26.1: خلايا منتشة غير طبيعية (آ) جريب بدائي ذو خليتين بيضيتين. (**ب**) خلية بيضية ثلاثية النواة. (ج) أنواع مختلفة من الحيوانات المنوية الشاذة.

مُلخص Summary

تظهر الخلايا الجنسية البدئية على جدار الكيس المحي في الأسبوع الرابع، وتهاجر إلى الغدة التناسلية غير المتمايزة indifferent gonad (الشكل 1.1)، حيث تصل إلى هناك في نهاية الأسبوع الخامس.

تدخل الخلايا الجنسية المذكرة والمؤنثة في تحضيرها للإخصاب في عملية تخلق الأعراس التـــي تضم الانقسام الانتصافي وتمايز الخلايا. تتزاوج الصبغيات المتماثلة وتتبادل المادة الجينية أثناء الانقسام الانتصافي (1). أما في أثناء الانقسام الانتصافي (2) فتفشل الخلايا في استنساخ الدنا (DNA) لذلك تحتوي كل خلية على العدد الفردانـــي haploid للصبغيات ونصف كمية الدنا (DNA) في الخلية الجسدية الطبيعية (الشكل 3.1). لذلك فإن الأعراس المذكرة والمؤنثة الناضجة تحتوي على (22 + Y) أو (22 + X) صبغي بالترتيب.

قد تنشأ العيوب الولادية عن شذوذات في عدد الصبغيات أو في بنيتها أو عن طفرة جينية مفردة. وتنتج حوالي 7% من العيوب الولادية الكبيرة عن شذوذات في الصبغي وتنتج 8% عن الطفرات الجينية. وقد ينشأ تثليث الصبغي (زيادة صبغي) وأحادية الصبغي (فقدان صبغي) أثناء الانقسام التفتلي أو الإنتصافي. وتتزاوج الصبغيات المتماثلة ثم تنفصل في أثناء الانقسام الانتصافي. أما إذا فشل هذا الانفصال (عدم الانفصال) فإن بعض الخلايا تستلم صبغيات أكثر وبعضها يستلم صبغيات أقل من الأخرى (الشكل 5.1). يزداد معدل حدوث الشذوذات في عدد الصبغيات بازدياد عمر الأم، ولاسيما عندما تبلغ سن (35) سنة فما فوق.

تضمّ الشذوذات الصبغية البنيوية: الأخبان Deletion الكبيرة (متلازمة مواء القط) cri-du-chat syndrome، والأخبان الصغيرة microdeletions التـــي تشمل جينات متجاورة contiguous عرضة لحدوث بعض العيوب مثل متلازمة أنجلمان Ingelman (خبن أمومي، صبغي 13q15-11q15)، أو متلازمة برادر - ويلي Prader-Willi (خبن أبوي 13q15-11q15). ولأن هذه المتلازمات تعتمد على ما إذا كانت المادة الجينية المتأثرة قد ورِثت من الأُمِّ أو من الأب، فإنها تعدُّ مثالاً للتعلم بالطبع Imprinting. قد تكون الطفرات الجينية سائدةً dominant (يكفي إصابة جين واحد فقط من الزوج الأليلي ليُحْدِث التغيُّر) أو متنحية recessive (يجب حدوث الطفرة في كلا الزوجين الأليليين). تصيب الطفرات المسؤولة عن أغلب العيوب الولادية الجينيات التـــي تدخل في النماء الطبيعي للجنين.

في الأنثى، يُسمّى نضوج الخلايا الجنسية البدئية إلى عرس ناضج بتكَوُّن البيضة oogenesis، ويبدأ قبل الولادة. بينما في الذكر يسمى الإنطاف spermatogenesis ويبدأ بعد البلوغ. إذ تُكَوِّن الخلايا الجنسية البدئية في الأنثى بذور البيضات oogonia. وبعد انقسامات تفتلية متتالية، تتوقف بعض هذه البيضات عند الطور الأول للانقسام الانتصافي (1) لتُكَوِّن الخلايا البيضية الأولية. تصبح كل بذور البيضات رتقية في الشهر السابع، بينما تُحاط فقط الخلايا البيضة الأولية بطبقة من الخلايا الجريبية المشتقة من ظهارة سطح المبيض (الشكل 1-17). ويسمي ذلك بالجريب الإبتدائي primordial follicle. تُجلب عند البلوغ، كمية من هذه الخلايا والتـــي يجري الحصول عليها من بين عدد محدود من الجريبات البدائية. وهكذا يبدأ 15-20 جريباً في النمو كل يوم. وفي أثناء نضوجها تمر بثلاثة أطوار وهي: (1) الأولي أو قبل الغاري، و(2) الثانوي أو الغاري (حويصلي أو غرافي) و(3) قبل الإباضي. تبقى الخلية البيضية الأولية في الطور الأول من الانقسام الانتصافي إلى أن ينضج الجريب الثانوي، وفي هذه اللحظة يجيش surge الهرمون الملوتن (LH) ليُحفّزِ النمو قبل الإباضي، حيث يكتمل الانقسام الانتصافي (1) ثم تتوقف الخلية البيضية الثانوية عند الطور الثانـــي للانقسام الإختزالي (2) قبل الإباضة بحوالي (3) ساعات ولا تكمل انقسامها حتـــى يحين الإخصاب. ففي الذكر تبقى الخلايا البدائية ضامرة حتـــى البلوغ، وعندها تتميز إلى بذور النطفة spermatogonia. وتُعطي هذه الخلايا الجذعية بذور النطاف والتـــي تنتج أربع خلايا من أرومات النطفة spermatids عبر انقسامين انتصافيين متتاليين (الشكل 4.1). وتمرّ

أرومات النطاف عبر سلسلة من التغيرات (تكوين النطاف) spermiogenesis (الشكل 25.1) وتضم: (أ) تكوين الجسيم الطرفـــي acrosome. و(ب) تكثف النواة condensation of the nucleus. و(ج) تكوين العنق والقطعة الوسطى والذيل. و(د) ذرف shedding أغلب الهيولي. ويبلغ الزمن الذي تستغرقه بذرة النطفة كي تتحول إلى حيوان منوي ناضج (64) يوماً تقريباً.

مسائل للحل

1. *ما أشيع الأسباب لشذوذات الصبغي العددية؟أعط مثالاً لتلازمة سريرية تتضمن شذوذات صبغية عددية.*
2. *بالإضافة للشذوذات العددية، ما هي أنواع التغيرات chromosomal aterations الأخرى التـــي تحدث في الصبغيات؟*
3. *ما هو التزيّق mosaicism، وكيف يحدث؟*

قراءات مقترحة

Chandley AC: Meiosis in man. *Trends Genet* 4:79, 1988.

Clermont Y: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev* 52:198, 1972.

Eddy EM, Clark JM, Gong D, Fenderson BA: Origin and migration of primordial germ cells in mammals. *Gamete Res* 4:333, 1981.

Gelchrter TD, Collins FS: *Principles of Medical Genetics.* Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): *Syndromes of the Head and Neck.* 3rd ed. New York, Oxford University, 1990.

Heller CG, Clermont Y: Kinetics of the germinal epithelium in man. *Recent Prog Horm Res* 20:545, 1964.

Johnson MH, Everett BJ: *Essential Reproduction.* 5th ed. London, Blackwell Science Limited, 2000.

Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.

Larsen WJ, Wert SE: Roles of cell junctions in gametogenesis and early embryonic development. *Tissue Cell* 20:809, 1988.

Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303:1202, 1980.

Pelletier RA, We K, Balakier H: Development of membrane differentiations in the guinea pig spermatid during spermiogenesis. *Am J Anat* 167:119, 1983.

Russell LD: Sertoligerm cell interactions: a review. *Gamete Res* 3:179, 1980.

Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies.* Vol I, II. New York, Oxford University Press, 1993.

Thorogood P (ed): *Embryos, Genes, and Birth Defects.* New York, Wiley, 1997.

Witschj E: Migration of the germ cells of the human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. *Contrib Embryol* 36:67, 1948.

الفصــــل الثـانـي

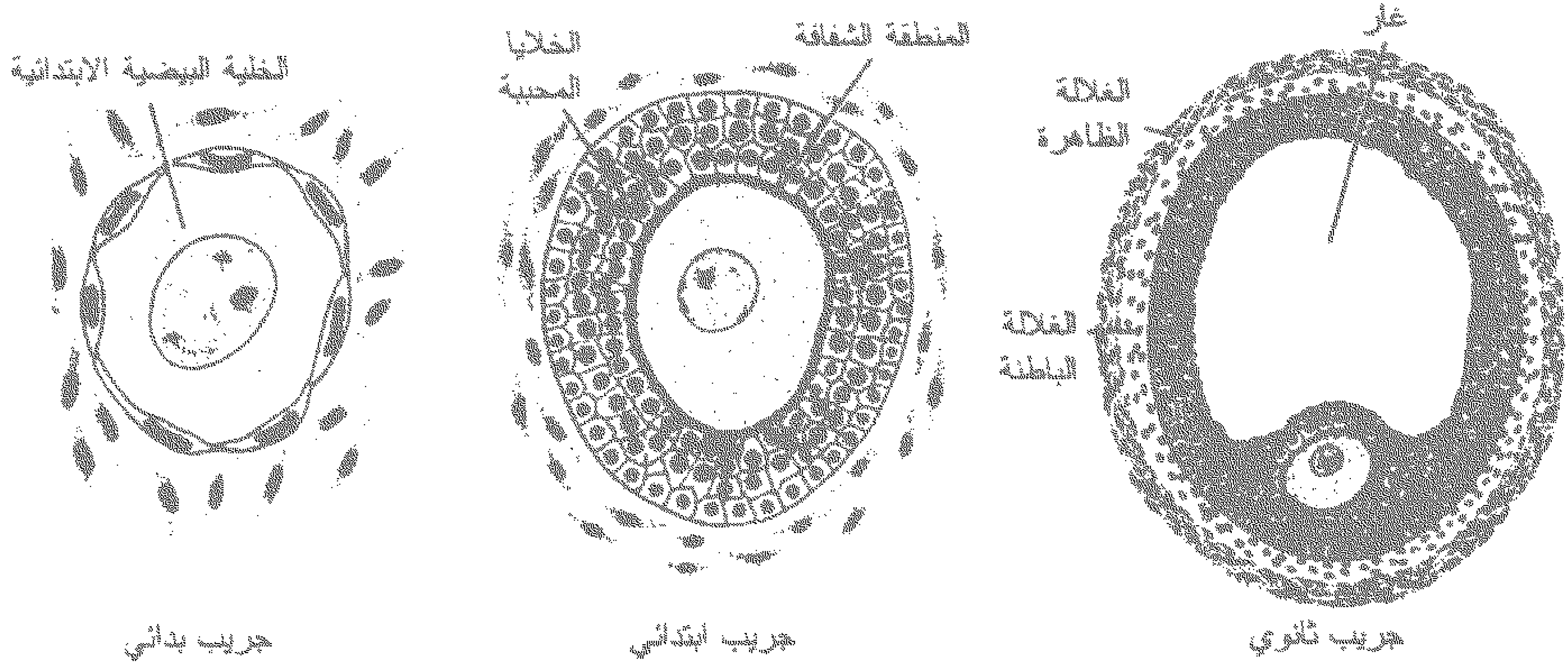
الأسبوع الأول للنماء: من الإباضة إلى الانغراس

First Week of Development: Ovulation to Implantation

دورة المبيض Ovarain Cycle

تدخل الأنثى في دورات شهرية منتظمة عند البلوغ. يتحكم الوطاء hypothalamus في هذه **الدورات الجنسية**، حيث تقوم بإفــراز **الهرمون المُطلق لموجهة الغدد التناسلية (GnRH)** الذي يعمل على خلايا الغــدة النخامية الأمامية، التـــي تفرز موجهات الغدد التناسلية. هذه الهرمونات، أي **الهرمون المنبّه للجريب (FSH)**، **والهرمون الملوتن (LH)**، تنبه وتتحكم في التغيرات الدورية للمبيض.

يتمّ تنبيه15–20 من جريبات الطور الإبتدائي(قبل الغاري) لتنمو تحت تأثير الهرمون المنبّه للحريب عنـد بداية كل دورة مبيضية. (وهذا الهرمون غير ضروري لتشجيـــع نـمو الجريبات الابتدائي primordial follicles إلى طور الجريب الأولي primary follicle stage ، لكن بدون هذا الهرمون، تموت الخلايا وتصبح رتقية. لذلك ينـــقذ هذا الهرمون15-20 من هذه الخلايا من مخزون الجريبات الابتدائية التـــي تُصنَع باستمرار (الشكل1.2)وتحت الظروف



الشكل 1.2: من مخزن الجريبات البدائية، يبدأ يومياً بعضها في النمو إلى جريبات ثانوية (قبل غارية) ويعتمد هذا النمو على الهرمون المنبه للجريب. وبتقدم الدورة يُشجع إفراز هذا الهرمون الجريبات الابتدائية لتبدأ في التطور إلى جريبات ثانوية (غارية، غرافية) من الأيام الأخيرة لنضوج الجريب الثانوي، يُفرز الإستروجين عن طريق الخلايا الجريبية الخلايا الغلالية ويحفّز زيادة إفراز الهرمون الملوتن عبر الغدة النخامية (الشكل 13.2) ويؤدي هذا الهرمون إلى دخول الجريب في الطور قبل الإباضي ليُكمل الانقسام الانتصافي الأول ويدخل في الثاني والذي توقف من الطور التالي قبل الإباضة بثلاث ساعات تقريباً.

العادية، تصل واحدة فقط من هذه الجريبات للنضوج الكامل، وتخرج خلية بيضية واحدة، بينما تتنكس الأخريات وتصبح رتقية. تُجنَّد مجموعة أُخرى من الجريبات الابتدائية في الدورة التالية، ومرة أخرى، يصل جريب واحد فقط إلى النضوج. وبالتتابع فإن أغلب الجريبات تتنكس، قبل أن تبلغ النضوج الكامل. وعندما يصبح الجريب رتقياً، تتنكس الخلية البيضية وما يحيط بها من خلايا جريبية ويحلُّ في موضعها النسيج الضام والذي يكّون ما يُعرف **بالجسم الرتقي corpus atreticum**. كذلك ينبّه الهرمون المنبه للجريب نضوج الخلايا الحبيبية follicular granulose الجريبية المحيطة بالخلية البيضية. وبدوره فإن تكاثر هذه الخلايا يُتواسطُ بعامل تمايز النمو -9 (GDF-9)، وهو أحد أفراد عائلة عوامل النمو المحوّلة — بيتا (TGF-β). تقوم الخلايا المحببة بالتعاون مع الخلايا القِرابية thecal بإفراز الإستروجين الذي: (أ) يؤدي إلى دخول بطانة الرحم في **الطور التكاثري proliferative** (الجريبـــي)، و(ب) يقوم بترقيق مخاط عنق الرحم كي يسمح بمرور النطفة، و(ج) ينبّه الغدة النخامية كيّ تفرز **الهرمون الملوتن (LH)** والذي يجيش surge عند منتصف الدورة مما يؤدي إلى: (أ) ارتفاع

تركيز العامل المشجع للنموmaturation-promoting factor، مما يجعل الخلايا البيضية تكمل انقسامها الانتصافي الأول وتدخل في الانقسام الانتصافي الثانـــي، و(ب) ينبّه إفراز البروجسيترون من الخلايا السدوية الجريبية (**التلوتن**) **luteinization**، و(ج) يؤدي إلى تمزق الجُريب ثمّ الإباضة.

الإباضة OVILATION

ينمو الجريب الثانوي بسرعة حتـــى يصل قطره إلى (25) مليمتر (ملم). في الأيام التـــي تسبق الإباضة مباشرةً، وتحت تأثير الهرمون المنبّه للجريب والهرمون الملوتن، وبالتزامن مع هذا النمو النهائي للجريبات الثانوية، تحدث زيادة مفاجئة في الهرمون الملوتن مما يجعل الخليةَ البيضية الابتدائية تكمل انقسامها الانتصافي الأول ويجعل الجريبَ يدخل في الطور قبل الإباضي. كذلك يبدأ الانقسام الانتصافي الثانـــي، ولكن تتوقف الخلية البيضية عند الطور التالي قبل الإباضى بثلاث ساعات تقريباً. يحدث انتباج bulge موضعي على سطح المبيض في هذا الوقت، وتظهر في القمة بقعة خالية من الأوعية تدعى **نقطة stigma**. ويزيد التركيز العالي للهرمون الملوتن نشاط الكُولاّجيناز مما يؤدي إلى هضم ألياف الكولاّجين المحيطة بالجريب. كذلك يرتفع مستوى البروستاغلاندين (نتيجة لارتفاع الهرمون الملوتن) مما يؤدي إلى تقلّصات موضعية عضلية في جدار المبيض. وتُخرج هذه التقلصات العضلية الخليةَ البيضيةَ، مع الخلايا المحببة المحيطة بها، من منطقة الرُكْمَة المبيضية cumulus oophorus، وتحررها (الإباضة) وتطفو حرّة خارج المبيض (الشكلان 2.2 & 3.2). وبعد ذلك تُعيد بعض خلايا رُكمة المبيض تنظيم نفسها حول المنطقة الشفافة zona pellucida وتُكوِّن **الإكليل المُتشعِّع** (الشكلان 4.2 - 6.2).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

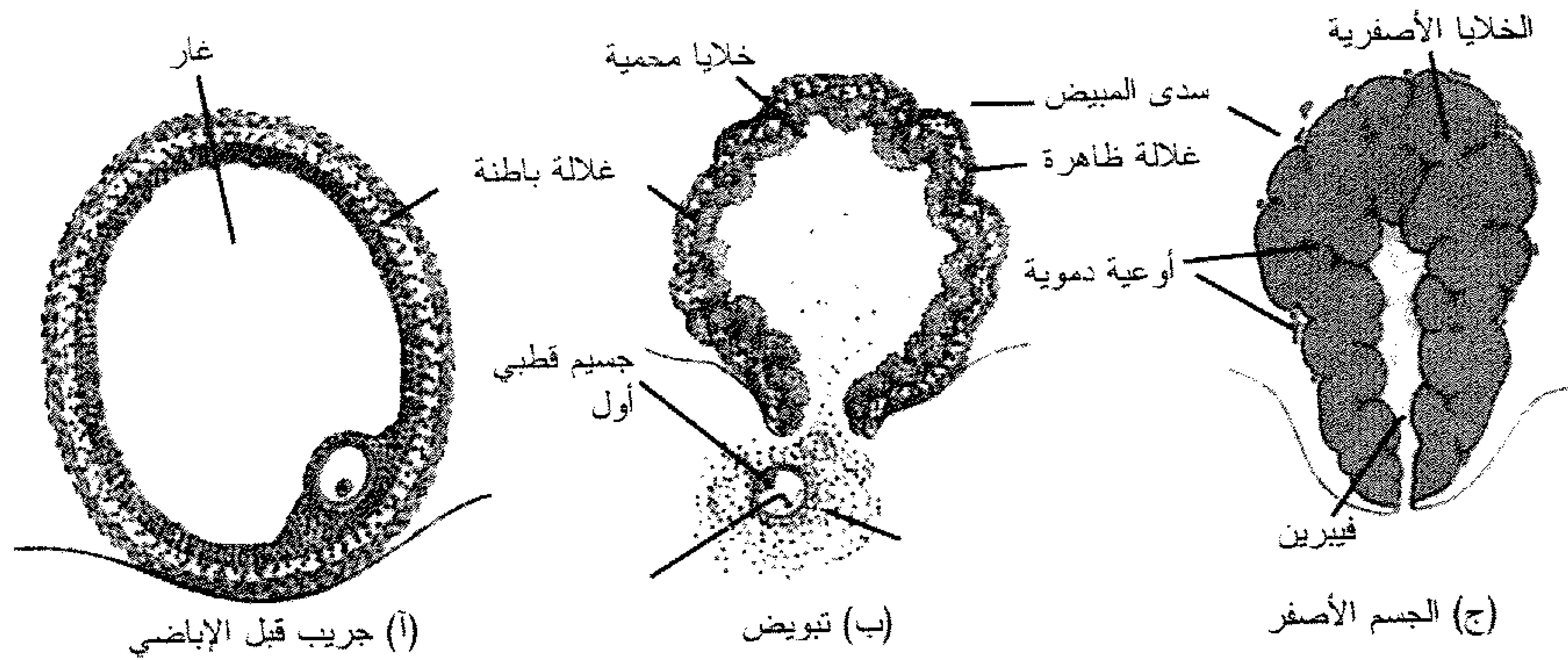
الإباضة Ovulation

تشعر بعض النساء أثناء الإباضة، بألم خفيف يعرف بألم **منتصف الدورة middle pain**، لأنه يحدث قرب منتصف الدورة الشهرية. وبصورة عامة يصاحب الإباضة ارتفاع في درجة الحرارة الأساسية والتـــي يمكن رصدها لتساعد في تحديد زمن تحرّر الخلية البيضية. وتفشل

بعض النساء في الإباضة بسبب قِلّة تركيز موجّهات الغدد التناسلية. وفي مثل هذه الحالات يمكن إعطاء عقار ينبّه إفراز موجّهات الغدد التناسلية ومن ثم الإباضة. ومع أن هذه العقاقير فعّالة، إلا أنها غالباً ما تؤدي إلى إباضة متعددة، مما يزيد احتمال حدوث حمل متعدد بعشرة أضعاف أكثر مما في عامة النساء.

الجسم الأصفر CORPUS LUTEUM

تتوعّى vascularized الخلايا المحببة المتبقية على سطح الجريب المتمزق وكذلك خلايا من القُراب الباطن بعد الإباضة، وتتغذّى من بعض الأوعية الدموية المحيطة. وتحت تأثير الهرمون الملوتن، تنتج هذه الخلايا صبغة صفراء وتتحول إلى **الخلايا الأصفرية lutean cells** التي تكوّن **الجسم الأصفر corpus luteum**، وتفرز هرمون **البروجسترون** (الشكل 2.2ج). تؤدي هرمونات البروجسترون والاستيروجينات معاً إلى دخول الغشاء المخاطي للرحم في **الطور السابق للحمل progestational** أو **طور الإفراز secretory**، تحضيراً لانغراس المضغة.



الشكل 2.2: آ. بروز الجريب قبل الإباضي على سطح المبيض. **ب**. الإباضة الخلية البيضية من الطور التالي من الانقسام الانتصافي لُفظَت من المبيض مع كمية كبيرة من خلايا ركمة المبيض تبقى الخلايا الجريبية داخل الجريب المنخمص لتكون الخلايا الأصفرية. ج. الجسم الأصفر. لاحظ الحجم الكبير للجسم الأصفر، والناتج عن تضخم الخلايا المحببة وخلايا الغلالة الباطنة وتراكم الدهون عليها. يُملأ باقي تجويف الجريب بالفيبرين.

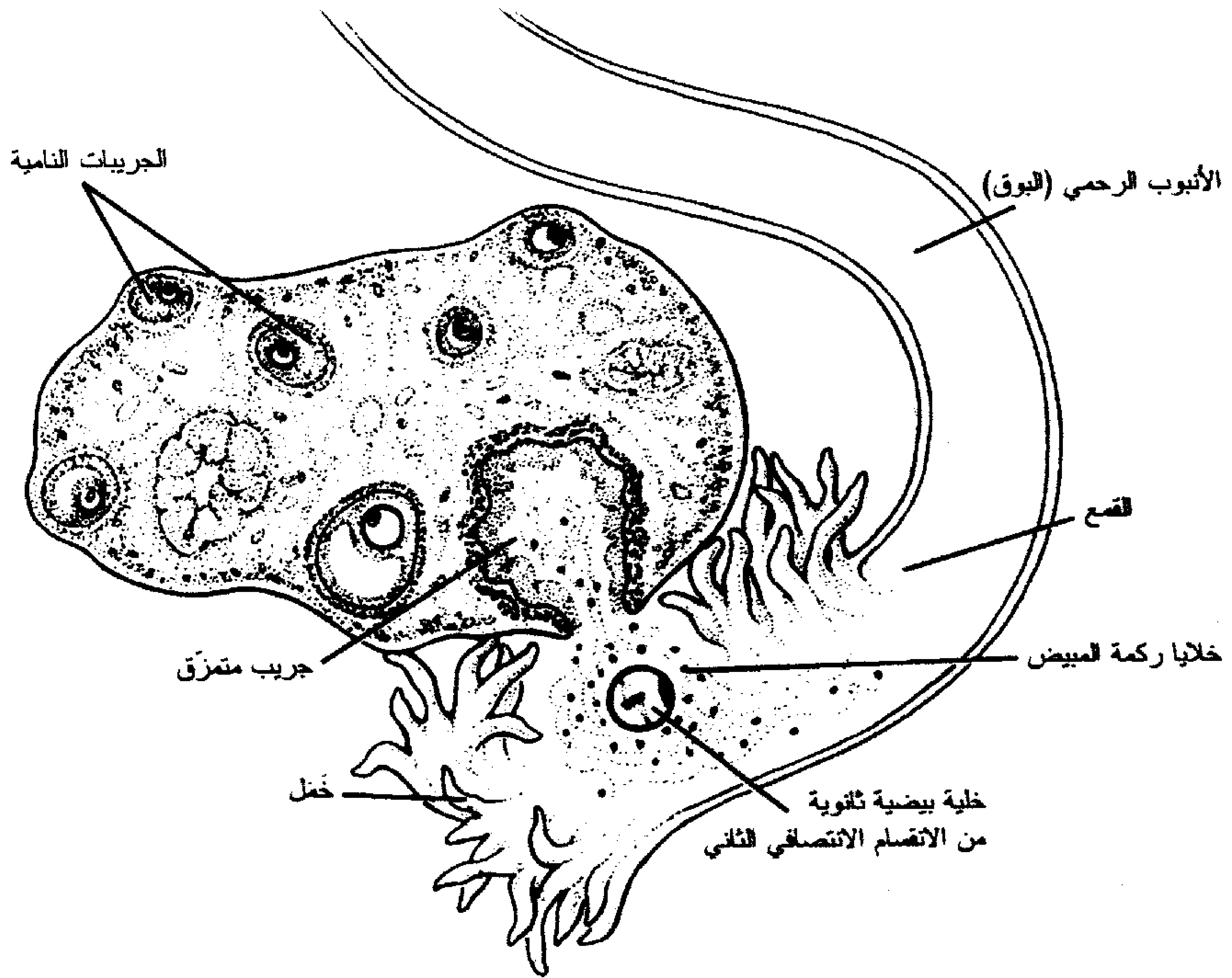


الشكل 3.2: **A.** صورة إلكترونية مجهرية تفريسية للإباضة من الغار. سطح الخلية البيضية مغطى بالمنطقة الشافة تتكون ركمة المبيض من الخلايا المحببة. **B.** صورة إلكترونية ميكروغرافية تفريسيّة لخلية بيضية لأرنب بعد 1.5 ساعة من الإباضة. الخلية البيضية المحاطة بالخلايا المحببة تقع على سطح المبيض. لاحظ موضع الإباضة.

نقل الخلية البيضية OOCYTE TRANSPORT

تبدأ خَمَلُ fimbriae البوق oviduct في كَنْسِ سطح المبيض قبل الإباضة بفترة وجيزة. ويبدأ البوق بالتقلّص بإيقاع منتظم. ويُعتَقَدُ بأن الخلية البيضية مع بعض ما يحيط يها من خلايا محببة (الشكل 3.2 & 4.2) تُنقل بوساطة هذه الحركات الكَنْسيّة التـي تُحدثها خَملُ البوق بالإضافة لحركة أهداب cilia البطانة الظهارية. ومتـى صارت ضمن البوق فإن خلايا الرُكمة تزيح نواتئها الهيولية عن المنطقة الشفافة، وبذلك تفقد اتصالها بالخلية البيضية.

عندما تصل الخلية البيضية إلى البوق، تُدفع بوساطة الأهداب بمعدل نقل يتناسب مع وضع الغدد الصماء أثناء الإباضة وبعدها. وفي الإنسان، تصل الخلية البيضية المُخصّبة إلى جوف الرحم في حوالي 3-4 أيام.



الشكل 4.2: العلاقة بين خَمَل البوق والمبيض، يجمع خمل البوق الخلايا البيضية ويدفع بها داخل أنبوب الرحم.

الجسم الأبيض CORPUS ALBICANS

إذا لم يحدث الإخصاب، فإن الجسم الأصفر يصل إلى قمة نمائه في (9) أيام بعد الإباضة. ويمكن التعرف عليه بسهولة كبروز ضارب إلى الصُفرة على سطح المبيض. بعد ذلك يتقلص الجسم الأصفر بسبب تنكس الخلايا الأصفرية ويُكوِّن ورماً من نسيج ندبـــي متليف fibrotic scar tissue هو **الجسم الأبيض**. ينقص تركيز البروجسترون في الوقت ذاته، مما يؤدي إلى نزف الحيض. أما إذا تمّ تخصيب الخلية البيضية، فإن تنكس الجسم الأصفر يُمَنعُ بوساطة **موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البَشَرية** (HCG) وهو هرمون تفرزه الأرومة الغاذيّة المَخْلَوية syncytiotrophoblast للمضغة النامية. يواصل الجسم الأصفر النمو مكوناً الجسم الأصفر الحملي. ويصبح حجمه في نهاية الشهر الثالث معادلاً لثلث حجم المبيض أو نصفه. تواصل الخلايا الأصفرية إفراز البروجسترون حتـــى نهاية الشهر الرابع، وبعد ذلك تتقهقر هذه الخلايا ببطء، إذ إن إفراز البروجسترون بوساطة الأرومة الغاذية للمشيمة يصبح كافياً لصيانة maintenance الحمل. تؤدي إزالة الجسم الأصفر الحملي قبل الشهر الرابع تؤدي للإجهاض عادة.

الإخصاب Fertilization

الإخصاب هو العملية التـــي يتَّحدُ فيها العرس المذكر مع المؤنث، ويحدث في الجزء القمعي من أنبوب الرحم (البوق) وهو أكثر أجزاء البوق اتساعاً، وأقربها إلى المبيض (الشكل 4.2). وقد تبقى الحيوانات المنوية عيوشة في مسلك الأنثى التكاثري reproductive tract لعدة أيام.

يدخل فقط 1% من النطاف التـــي يتم قذفها في المهبل إلى عنق الرحم، وقد تبقى هناك لعدة ساعات. وحركه النطاف من العنق إلى أنبوب الرحم (البوق) في الأصل عن طريق قوتها الدافعة الذاتية، مع أن حركة السوائل التـــي تحدثها **أهداب البوق** قد تساعدها. تستغرق الرحلة من عنق الرحم إلى البوق من ساعتين إلى سبع ساعات على أقل تقدير وعندما تصل النطاف إلى البرزخ isthmus، تقلّ حركتها وتتوقف هجرتها. تستعيد النطاف قدرتها على الحركة عند الإباضة، ولعلّ ذلك بسبب الجواذب الكيميائية التـــي تنتجها خلايا

الرُكمة التـــي تحيط بالبيضة، ثم تسبح النطاف إلى القمع ampulla حيث يتم الإخصاب. لا تستطيع الحيوانات المنوية تخصيب الخلية البيضية عند وصولها إلى السبيل التناسلي الأنثوي مباشرة ولكنها تحتاج إلى: (أ) **القدرة التلقيحية capacitation**, (ب) **تفاعل الجُسيم الطُرَفي acrosome reaction**، حتـــى تكتسب هذه القدرة.

القدرة التلقيحية هي فترة التكيّف في سبيل الأنثى التناسلي، ويستغرق ذلك في الإنسان حوالي (7) ساعات. ويحدث أغلب هذا التكّيف في البوق، ويستلزم تآثراً ظهارياً بين النطفة وسطح الغشاء المخاطي للبوق. وتتمّ في هذه الفترة إزاحة غلاف البروتين السكري glycoprotein coat وبروتينات البلازما المنوية seminal plasma proteins عن الغشاء البلازمي الذي يغطي منطقة الجسم الطرفي للحيوان المنوي. إنّ النطاف القادرة تلقيحياً فقط هي التـــي تستطيع المرور عبر خلايا الإكليل corona cells وتستطيع الدخول في تفاعل الجسيم الطرفي.

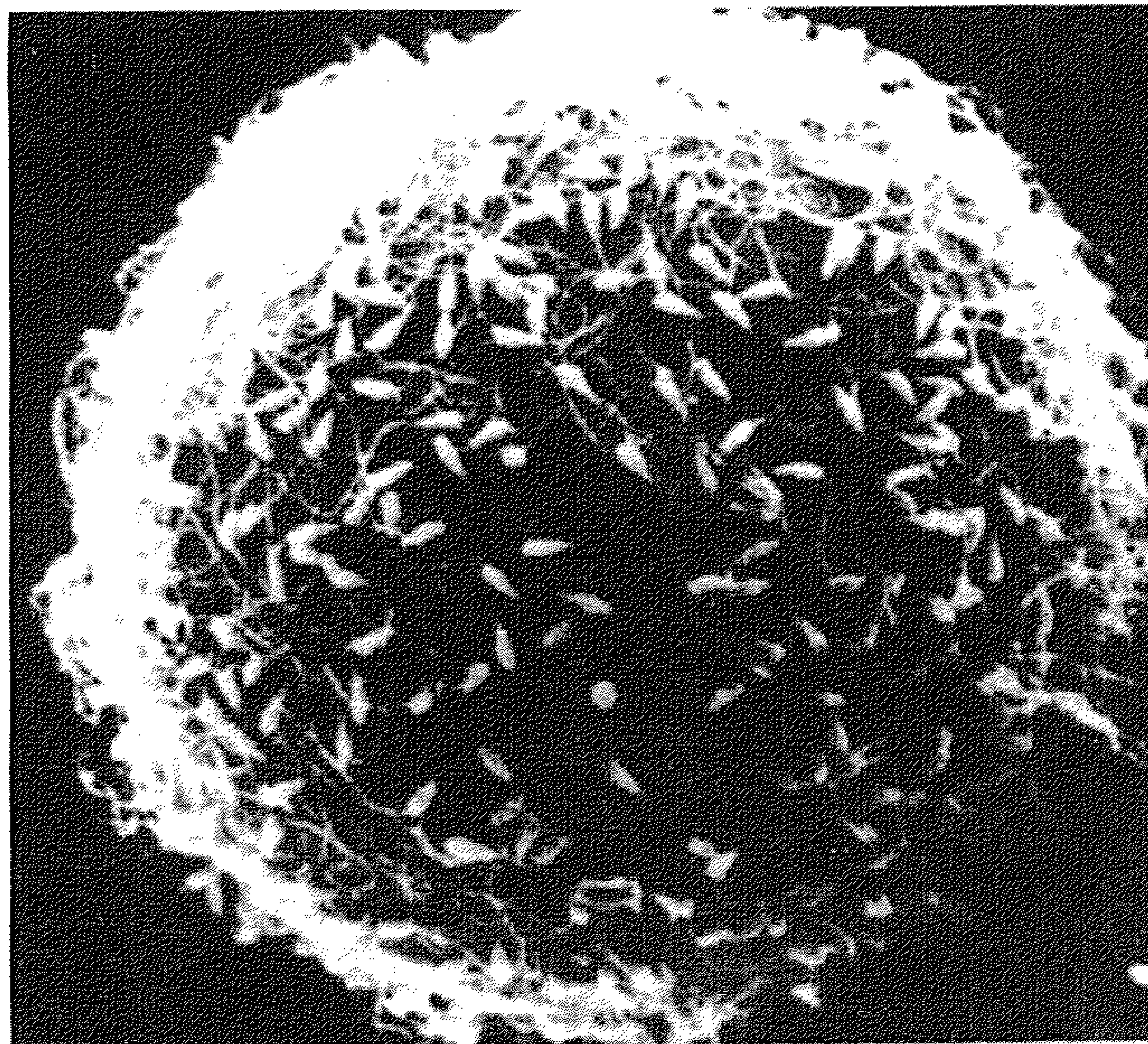
يتمّ تحفيز تفاعل الجسيم الطرفي والذي يحدُث بعد ارتباط النطفة بالمنطقة الشفافة zona pellucida ببروتينات هذه المنطقة. يبلغ هذا التفاعل ذورته عند إفراز الإنزيمات الضرورية لاختراق المنطقة الشفافة والتـــي تضم الأكروسين acrosinوالمادة الشبيهة بالتربسين trypsine-like substance (الشكل 5.2).

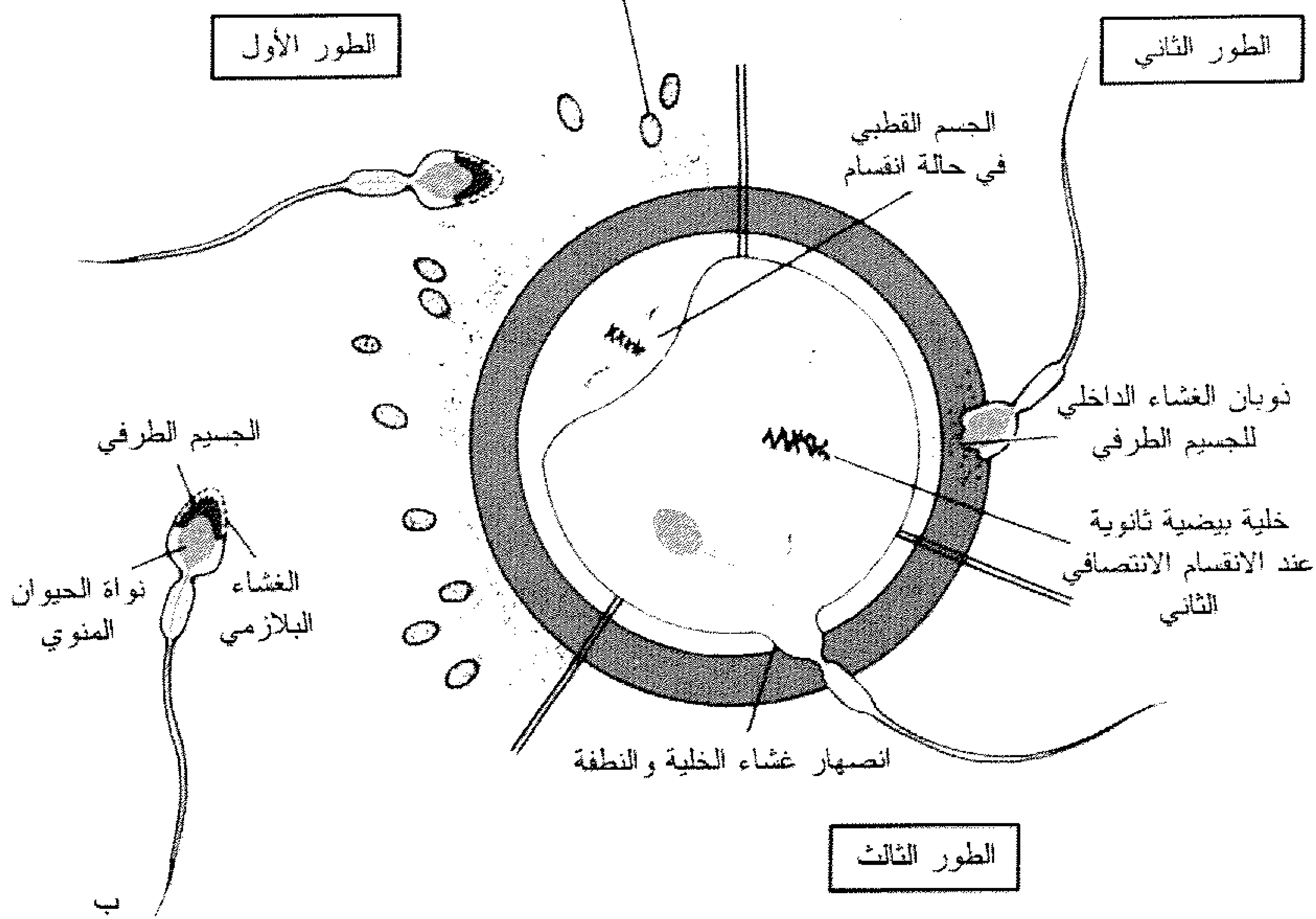
تشمل أطوار الإخصاب: الطور (1) اختراق الإكليل المتشعع، والطور (2) اختراق المنطقة الشفافة والطور (3) اتحاد كلٍ من غشاء الخلية البيضية وغشاء النطفة.

الطور 1: اختراق الإكليل المتشعع

PHASE 1: PENETRATION OF THE CORONA RADIATA

من بين 200-300 مليون حيوان منوي يقذف في قناة الأُنثى التناسلية، تستطيع فقط 300-500 منها أن تصل إلى موقع الإخصاب. وواحد فقط منها هو الذي يخصّب البيضة. يعتقد أن باقي النطاف تساعد النطفة المُخَصِّبة في اختراق الحواجز التـــي تحصن العرس المؤنث. والنطفة القادرة تلقيحياً هي التـــي تمرّ بسهوله عبر خلايا الإكليل (الشكل 5.2).





الشكل 5.2: آ. صورة إلكترونية مجهرية تفريسية لمنطقة ملتصقة بالمنطقة الشفافة. **ب.** المراحل الثلاثة لاختراق الخلية البيضية، الحيوانات المنوية تمر عبر حاجز المتشعع، من المرحلة الثانية يخترق حيوان منوي واحد أو أكثر المنطقة الشفافة. في المرحلة الثالثة حيوان منوي واحد يخترق غشاء الخلية البيضية أثناء فقدانه لغشائه البلازمي. الصورة العلوية حيوان منوي طبيعي ذو جسيم طرفي.

الطور 2: اختراق المنطقة الشفافة

PHASE 2: PENETRATION OF THE ZONA PELLUCIDA

المنطقة الشفافة هي غلاف من البروتين السكري يحيط بالبيضة ويسهّل ارتباط النطفة ويحافظ عليها ويحفّز تفاعل الجُسيم الطَرَفي، ويتمّ كلاهما عبر اللجين (Ligand) (ZP3)، وهي إحدى بروتنيات المنطقة الشفافة. ويسمح إفراز إنزيمات الجسيم الطرفي (آكروسين) للنطفة باختراق المنطقة الشفافة وتصبح بذلك على اتصال بالغشاء البلازمي للخلية البيضية (الشكل 5.2). وتتغير نفوذية المنطقة الشفافة عندما يمسّ رأسُ النطفة سطحَ الخلية البيضية. ويؤدّي هذا التماسّ إلى إفراز إنزيم يحلولي lysosomal من حبيبات القشرة التي تحيط بالغشاء البلازمي للخلية البيضية. تُغير هذه الإنزيمات، بدورها، مواصفات المنطقة الشفافة (**تفاعل المنطقة**) لتمنع اختراق النطفة ولتثبط مستقبلات النوع الخاصة بالحيوانات المنوية على سطح المنطقة zona. لقد شوهدت حيوانات منوية أخرى منغرسةً في المنطقة الشفافة، لكن يبدو أن واحداً فقط هو الذي يستطيع اختراق الخلية البيضية (الشكل 6.2).

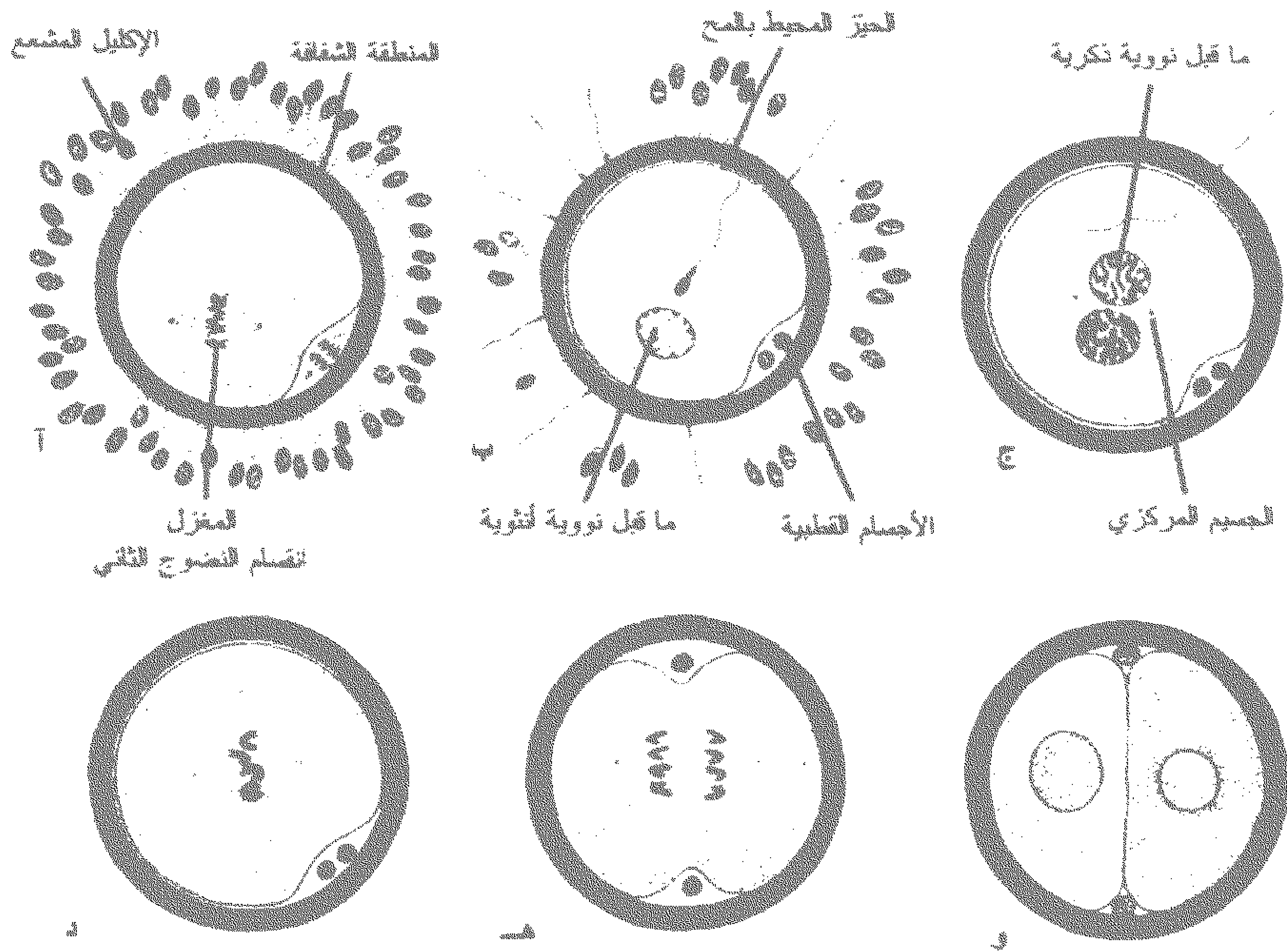
الطور 3: انصهار غشائي الخلية البيضية والمنوية

PHASE 3: FUSION OF THE OOCYTE AND SPERM CELL MEMBRANES

يُتوَاسطُ الالتصاق الأولي بين النطفة والخلية البيضية جزئياً بوساطة التآثُر بين المُكمّلات integrins الموجودة في الخلية البيضية ولجائنها (رُبيطاتها ligands) واللامكملات disintegrins الموجودة في النطفة. يتحد الغشاء البلازمي لكلٍ من النطفة والبيضة بعد الالتصاق، (الشكل 5.2). ولما كان الغشاء البلازمي الذي يغطي مقدمة رأس الجسيم الطرفي يختفي أثناء تفاعل الجسيم الطرفي، فإن الالتصاق الحقيقي يتمّ بين غشاء الخلية البيضية والغشاء الذي يغطي مؤخرة رأس النطفة (الشكل 5.2). وفي الإنسان، يدخل كلٍ من رأس وذيل الحيوان المنوي في هيولي الخلية البيضية، ولكن يُترك الغشاءُ البلازمي على سطح الخلية البيضية. وعند دخول الحيوان المنوي إليها، تستجيب الخلية البيضية بثلاث طُرْق:

1. **تفاعلات القشرة والمنطقة الشفافة Cortical and zona reactions**. كنتيجة لإطلاق الحبيبات القشرية للخلية البيضية، والتي تحتوي إنزيمات يحلولية، (أ) يصبح غشاء الخلية

البيضية غير نفوذ (كتيماً) impermeable للحيوانات المنوية الأخرى. و(ب) تُغيّر المنطقة الشفافة من بنيتها وتركيبتها لتمنع النُطفَ من الارتباط والاختراق. وتحول هذه التفاعلات دون تعدد النطاف polyspermy (اختراق أكثر من حيوان منوي للخلية البيضية).



الشكل 6.2: آ. الخلية البيضية بعد الإباضة مباشرة، يظهر مغزل الإنقسام الانتصافي الثاني. **ب**. حيوان منوي يخترق البويضة، والتي أكملت انقسامها الانتصافي الثاني. انتظام صبغيات الخلية البيضية في النواة الحويصلية، ما قبل النووية الإنثوية. التصاق رؤوس عدد من اليحوانات المنوية بالمنطقة الشفافة. ج. ما قبل نووية ذكرية وأنثوية. **د** و **هـ**. الصبغيات تنتظم في المغزل، وتنشق طولياً وتتحرك إلى القطب المقابل، **(و)** مرحلة الخليتين.

2. استئناف الانقسام الانتصافي الثانـــي Resumption of the second meiotic division. تُكمِلُ الخلية البيضية انقسامها الانتصافي الثانـــي بعد دخول الحيوان المنوي مباشرةً. وتُعرف إحدى الخلايا البنات التـــي تستلم كمية قليلة جداً من الهيولي باسم **الجسم القطبـــي الثانـــي**، بينما تصبح الخلية البنت الأخرى **الخليةَ البيضية النهائية**.

وتنتظم صبغياتها (22 + X) في نواة حويصلية تُعرف **بسليفة النواة الأنثوية** female pronucleus (الشكلان 6.2-7.2).

3. **التنشيط الإستقلابـــي للبيضة Metabolic activation of the egg**. قد يُحْمَل العامل المنشّط بوساطة الحيوان المنوي. وقد يشمل تنشيط ما بعد الالتصاق الأحداثَ الخلوية والجُزَيْئية الأولية المرتبطة بتخلّق المضغة المبكّر early embryogenesis.

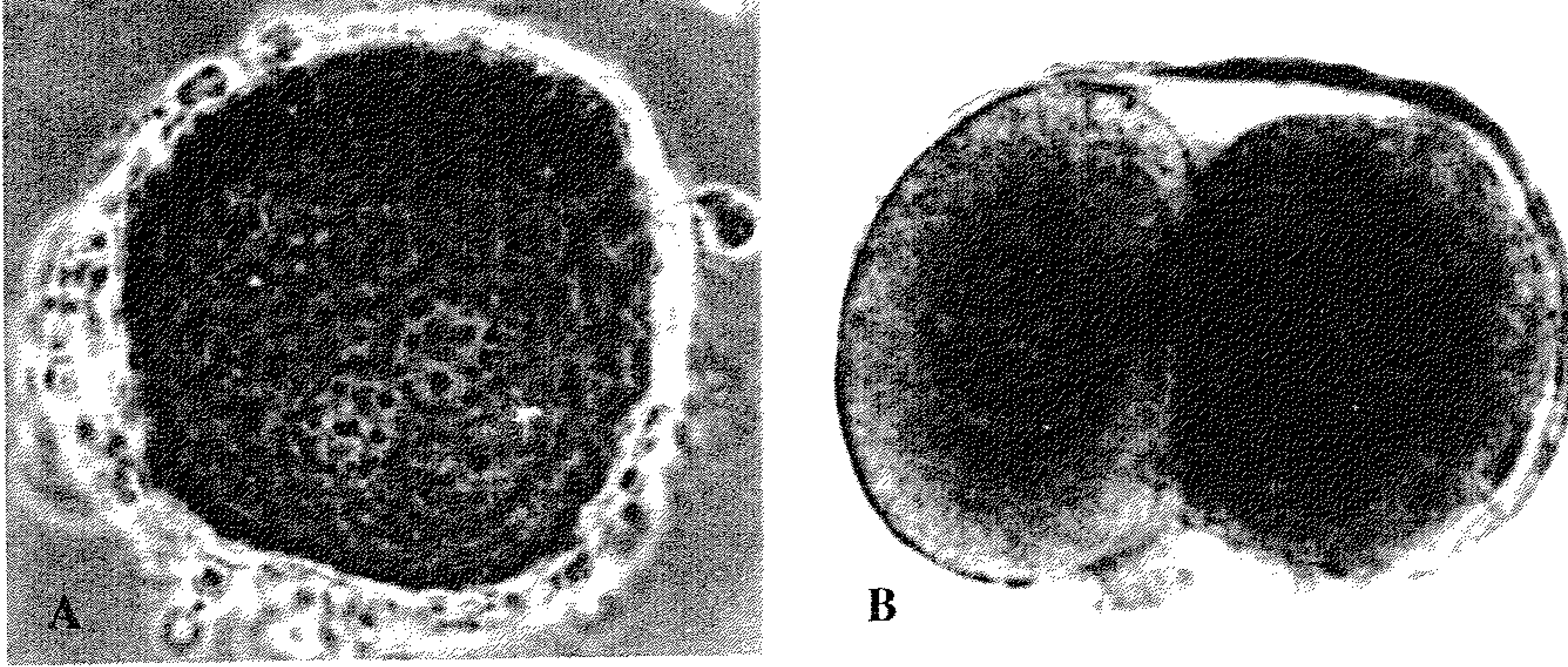
ويتقدّم الحيوان المنوي في هذه الأثناء إلى أن يصير قريباً من سليفة النواة الأنثوية. تنتفخ نواته لتصبح **سليفة النواة الذكرية** male pronucleus (الشكل 6.2)، ينفصل الذيلُ ويتنكّس. ولا يمكن التمييز شكلياً ما بين سليفة النواة الأنثوية والذكرية إذ يلتصقان في النهاية ويفقدان غلافهما النووي (الشكل 7.2آ). عند نمو سليفتـــي النواتين الذكرية والأُنثوية (كلاهما فردانـــي haploid)، يتوجّب على كلتيهما تنسّخ الدنا (DNA) replication. وإذا لم يحدث هذا، فإن كل خلية من الزيجوت الثنائية الخلايا تحتوي نصف الكميه الطبيعية للدنا (DNA) فقط. وفي الحالات الطبيعية، ومباشرةً بعد تخليق الدنا (DNA)، تصطف الصبغيات على **المغزل** تحضيراً لانقسام تفتّلي طبيعي. تنشقّ الصبغيات الأمومية (23) والصبغيات الأبوية (23) طولياً عند **القسيم المركزي** centromere وتتحرك شقوق الصبغيات الشقيقة sister chromatids إلى القطبين المقابلين، وتوفرٌ بذلك لكل خلية من خلايا الزيجوت العددَ الضعفانـــي الطبيعي للصبغيات والحمض الريبـــي النووي المنـــزوع الأوكسجين، الدنا (DNA) (الشكلان 6.2 د وهــ). عندما تتحرك شقوق الصبغيات الشقيقة إلى القطب المقابل، يظهر أُخدود عميق على سطح الخلية ويقسِمُ الهيولى تدريجياً إلى جزئين (الشكلان 6.2و & B 7.2ب).

تكون النتائج النهائية للإخصاب على النحو التالي:

- **استعادة العدد الضعفانـــي للصبغيات Restoration of the diploid number of chromosomes** نصفها من الأب ونصفها من الأم. لذلك يحتوي الزيجوت خليطاً جديداً من الصبغيات يختلف عن كلا الأبوين.
- **تحديد الجنس للفرد الجديد Determination of the sex**. فالنطفة التـــي تحمل (X) تنتج

جنيناً أنثى (XX) بينما تنتج النطفة التـــي تحمل (Y) جنيناً ذكراً (XY) لذلك فإن الجنس الصبغوي للجنين يتحدد عند الإخصاب.

- **بداية التشطر** Initiation of cleavage بدون إخصاب، تتنكس الخلية البيضيه بعد الإباضة بحوالي (24) ساعة.



الشكل 7.2: A. منظر مرحلي متباين لطور المرحلة ما قبل النووية لخلية بيضية بشرية مخصَّبة ما قبل نووية مذكرة ومؤنثة. **B.** مرحلة الخليتين للزيجوت (لاقحة) البشري

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

وسائل منع الحمل Contraceptive Methods

تشمل تقنيات الحائل المانعة للحمل Barriers techniques، العازل الذكري والذي يصنع من اللاتكس الذي غالباً ما يحتوي مواد كيمائية قاتلة للنطاف، ويوضع على القضيب. والعازل الأنثوي الذي يُبطّن المهبل، ويصنع من البولي يورثان. وتشمل الحوائل الأخرى التـــي توضع في المهبل الحجابَ diaphragm وقبعة عنق الرحم cervical cap والإسفنج المانع للحمل.

الحبوب المانعة للحمل هي خليط من الإستروجين ومضاهيء (مماثل) البروجيسترون، أي البروجستين، والتـــي، مع بعضها، تُثبّط الإباضة ولكنها تسمح بالحيض. ويعمل كلا الهرمونين على مستوى الهرمون المنبه للجريب FSH والهرمون الملوتن LH، مانعين إفرازهما من الغدة النخامية. تؤخذ الحبوب لمدة (21) يوماً ثم تُوقف للسماح بالحيض، وبعد ذلك تكرر العملية.

ديبو – بروفيرا Depo-Porvera هو مركّب من البروجستين ويمكن غرسه تحت الجلد

أو حقنه في العضل ليمنع الإباضة لمدة أقصاها خمس سنوات أو (23) شهراً بالترتيب.

لقد صُنعت **حبوب للذكر** واختبرت في تجارب سريرية وهي تحتوي على اندروجين تخليقي (صناعي) synthetic يمنع إفراز الهرمون المنبّه للجريب والهرمون الملوتن مما يؤدي إما لإيقاف إنتاج النطاف (70-90% من الرجال)، أو لتخفيض عددها إلى مستوى العقم.

الجهاز داخل الرحم (IUD) هو جهاز يوضع في جوف الرحم. وطريقة تسببه لمنع الحمل غير واضحة، لكن قد يكون له أثر مباشر على النطفة أو الخلية البيضية أو قد يثبّط أطوار ما قبل الانغراس.

يسبب العقار **(RU-48، ميفيبرستون) mifepristone** الإجهاض إذا تمّ تناوله خلال (8) أسابيع من آخر دورة ويؤدي إلى بداية الحيض، ربما لأنه عامل مضاد للبروجيسترون.

يعدّ استئصال الأسهر **vasectomy** وربط البوق من الأساليب الفعالة في منع الحمل. لاسيما أنها غير قابلة للعكس، لكنها ليست ممكنة في كل الحالات.

العقم Infertility

العقم هو مشكلة عند 15-30% من الأزواج. قد يكون عقم الرجل ناتجاً عن قلّة النطاف أو عن ضعف حركتها. حجم القذفة الطبيعي هو 3-4 (مل). ويحتوي كل مل تقريباً حوالي (100) مليون نطفة. يعدُّ الرجل الذي عنده (20) مليون نطفة في كل (مل) أو (50) مليون نطفة في الحجم الكلي للقذفة خصيباً. قد يحدث العقم عند النساء لعدة أسباب تشمل: إنسداد البوقين (غالباً ما يسببه مرض الحوض الالتهابي) ومُخاط عنق الرحم العدائي hostile والمناعة ضد الحيوانات المنوية وغياب الإباضة وأسباباً أخرى.

يعدُّ الإخصاب في الزجاج (IVF) لبيوض الإنسان ونقل الجنين من الممارسات التي تجري في المختبر في جميع أنحاء العالم. يُحفَّز نموُّ الجريب في المبيض عن طريق إعطاء موجّهات الغدد التناسلية. تُقطف الخلايا البيضية من الأجربة المبيض عن طريق تنظير جوف البطن بوساطة رَشّافة aspirator، قبل الإباضة مباشرة، عندما تكون الخلية البيضية في المرحلة الأخيرة من الانقسام الانتصافي الأول. توضع البيضة في مُستنبت بسيط، وتضاف إليه النطاف مباشرةً. تُراقب البويضات المخُصّبة حتى مرحلة الثمانية خلايا ثم توضع في الرحم لتنمو

حتـــى اكتمال الحمل. والحمد لله تكون المضغ في المرحلة قبل الانغراس مقاومة للأضرار الماسخة، لذلك فإن اختطار risk إنتاج أجيال مشوهة منخفض.

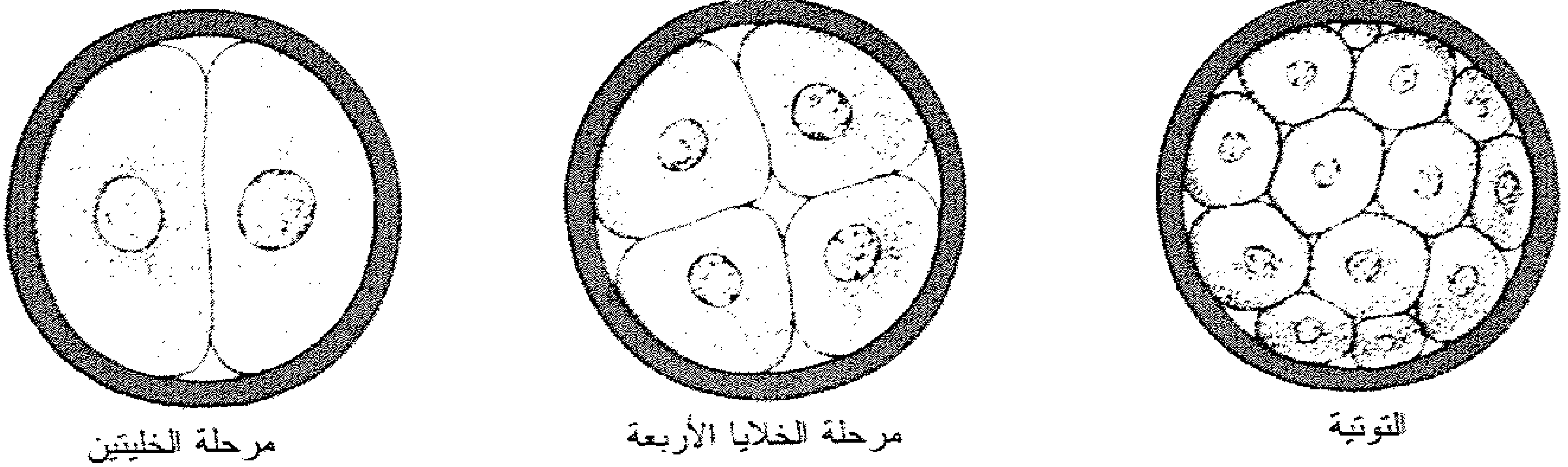
وأما مساويء الإخصاب في الزجاج فهي انخفاض معدل النجاح إذ إنّ حوالي 20% فقط من البيوض المخصّبة تنغرس وتنمو حتـــى اكتمال الحمل. لذا ومن أجل زيادة احتمالات نجاح الحمل، تُجمّع أربع أو خمس بيوض وتُخصب وتوضع في الرحم. لكن قد تؤدي هذه العملية إلى الحمل المتعدد.

من التقنيات الأخرى **نقل العُرس داخل قناة فالوب (GIFT)** حيث تُدخل النطفة والخلية البيضة داخل قمع البوق، حيث يحدث الإخصاب. ومن ثم يتواصل النمو بالطريقة الطبيعية. وهناك أيضاً **نقل الزيجوت داخل قناة فالوب (ZIFT)** حيث تُنقل الخلية البيضية المخصبة إلى قمع البوق. وتحتاج التقنيتان السابقتان إلى أبواق سليمة وسالكة.

في حالة عقم الرجل الشديد حيث تحتوي القذفةُ كميةً قليلةً من النطاف الحية (**قلة النطاف**) **oligozoospermia** أو عندما لا تحتوي أي نطاف حية (**اللانطفية**) azoospermia يمكن التغلب على ذلك **بحقن النطفة داخل الهيولي** intracytoplasmic sperm (ICSI) injection. تُجلب نطفة وحيدة من أي منطقة من قناة الذكر التناسلية في هذه التقنية، ثم تحقن في هيولى البيضة لتُحدث الإخصاب. وتغنـــي هذه التقنية الأزواج عن استخدام نطفة متبرعٍ لإجراء الإخصاب في الزجاج (IVF) ولكن هناك خطورةً في ظهور أخبانٍ Deletion في الصبغي (Y)، إلا أنه لا توجد شذوذات صبغية أخرى.

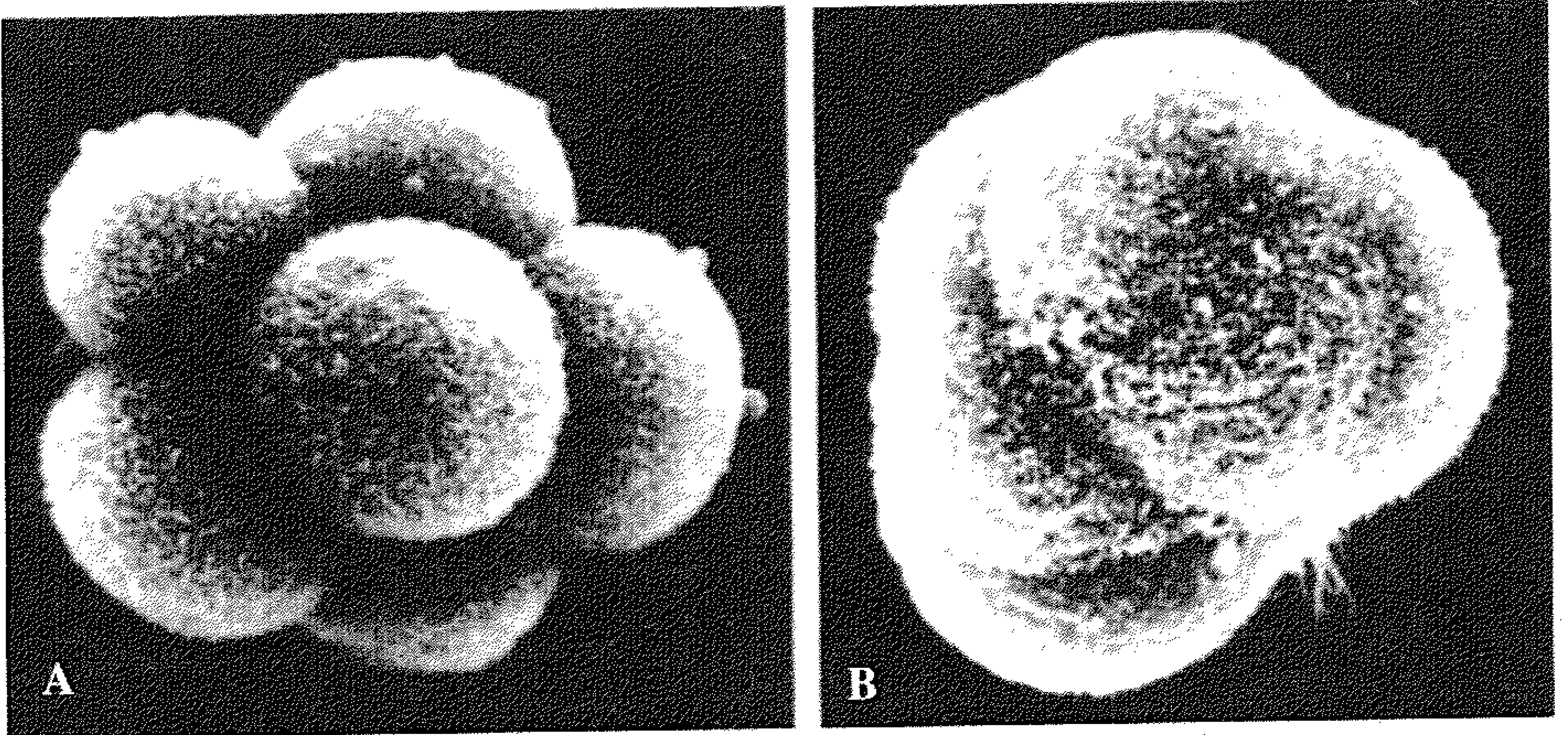
التشطر Cleavage

عندما تصل الزيجوت إلى مرحلة الخليتين، فإنها تدخل في سلسلة من الانقسامات التفتلية ليزداد عدد الخلايا. وتسمى هذه الخلايا التـــي تصغر مع كل انقسام انشطاري **بالقُسيمات الأرومية** blastomeres (الشكل 8.2). وتنتظم الخلايا حتـــى مرحلة الخلايا الثمانية على شكل لُزنَه clump مُترهّلة (الشكل A9.2). إلا أنه بعد التشطر الثالث تزيد القسيمات الأرومية من ارتباطها ببعضها، لتصنع كرة مكتنـــزة من الخلايا التـــي تُوصَّل مع بعضها بـــمواصل وثيقة tight junctions (الشكل B9.2). تـــفصل هذه العملية المدعوة، **التَكَنُـــزْ**



الشكل 8.2: نمو الزيجوت من مرحلة الخليتين إلى مرحلة التوتية المتأخرة. يجري الوصول إلى مرحلة الخليتين بعد حوالي 30 ساعة بعد الإباضة، الوصول إلى مرحلة الخلايا الأربعة بعد حوالي 40 ساعة، وإلى مرحلة الـــ 12-16 خلية بعد حوالي 3 أيام وإلى مرحلة التوتية المتأخرة بعد حوالي 4 أيام. وتُحاط القسيمات الأرومية في هذه الأثناء بالمنطقة الشفافة والتـــي تختفي بنهاية اليوم الرابع.

compaction، ما بين الخلايا الداخلية والتـــي تتصل مع بعضها بوساطة مواصل فجوية، وبين الخلايا الخارجية. بعد حوالي (3) أيام من الإخصاب، تنقسم خلايا الجنين المُكتَنـــز لتكّون مرحلة الخلايا الستة عشرة خلية أو **التويتة** morula. تُكَوِّن الخلايا الداخلية للتويتة **الكتلة الخلوية الداخلية inner cell mass**، بينما تُكَوِّن الخلايا المحيطة **الكتلة الخلوية الخارجية** outer cell mass. تُكوّنُ **الكتلة الخلوية الداخلية** نُسُجَ المضغة الأصلية (بالخاصة) embryo proper، بينما تُكَوِّن الكتلة الخلوية الخارجية الأرومة الغاذية trophoblast والتـــي تشارك فيما بعد في تكوين المشيمة.



الشكل 9.2: صورة إلكترونية مجهرية تفريسية ماسحة لمضغة فأر في مرحلة الثماني — خلايا **A**. غير مضغوطة، **B**. مضغوطة. في الوضع غير المضغوط، تكون حدود كل قسيمة أرومية واضحة، بينما تتصل الخلايا بعد الضغط وتصبح حدود الخلية غير واضحة.

تشكّل الكيسة الأريمية Blastocyst Formation

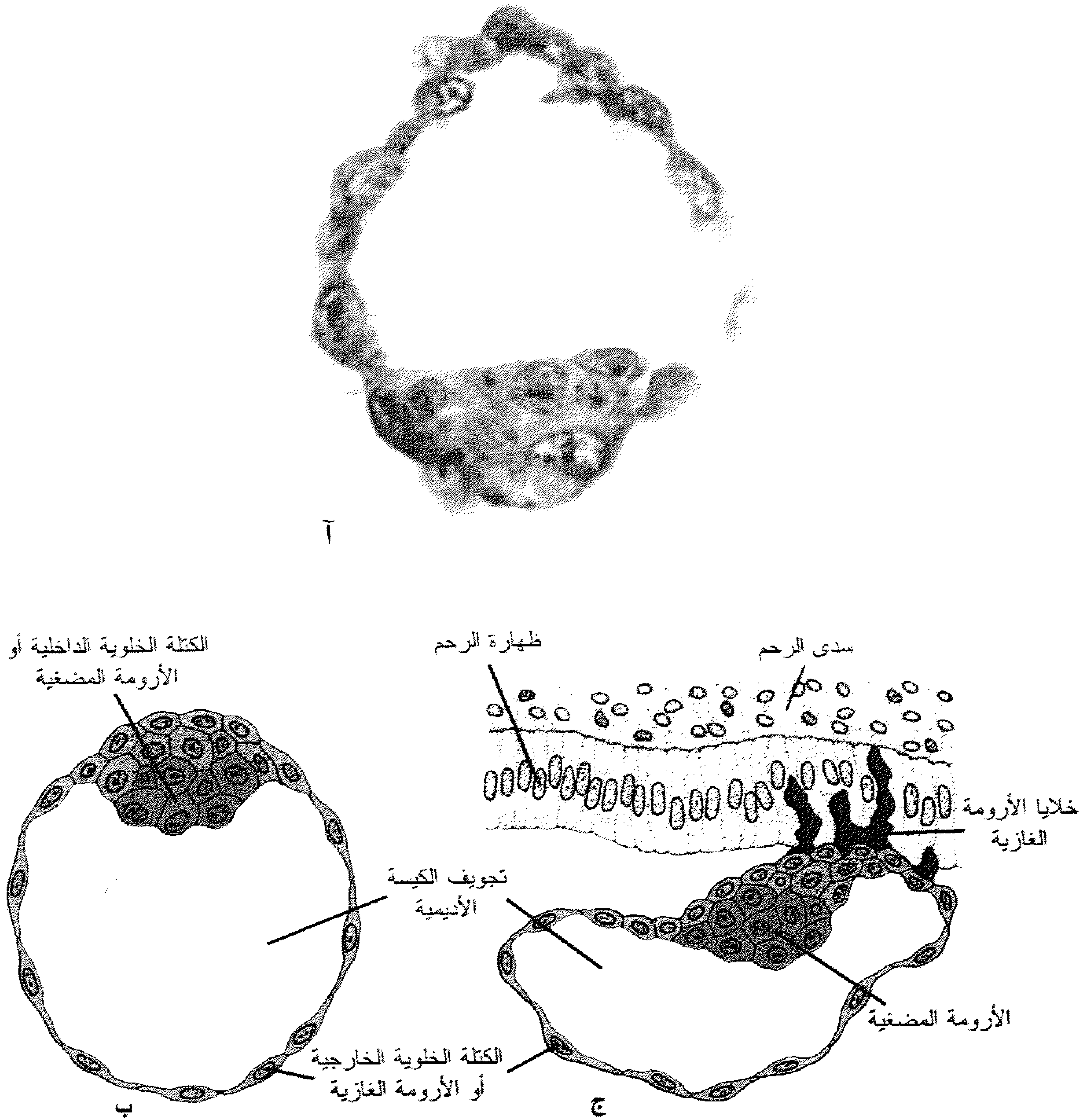
عندما تدخل التويتة إلى جوف الرحم، يبدأ سائل في اختراق المنطقة الشفافة ليمر في الأحياز spaces بين خلايا الكتلة الخلوية الداخلية. وتتجمع تدريجياً الأحياز بين الخلايا لتندمج في النهاية وتصبح تجويفاً واحداً يُسمّى **بجوف الأريمية** blastocele (الشكلان 10.2آ وب). وتغدو المضغة في هذا الوقت كيسة أريمية. تُسمّى خلايا الكتلة الخلوية الداخلية الآن بالأرومة المضغية embryoblast وتتوضّع على قطب واحد، بينما تتسطح خلايا الكتلة الخلوية الخارجية، **الأرومة الغاذية** trophoblast، وتصنع الجدار الظهاري **epithelial wall** للكيسة الأريمية. (الشكل 10.2 آ وب). وتختفي المنطقة الشفافة لتسمح ببداية الانغراس.

تبدأ خلايا الأرومة الغاذية المغطية للأرومة المضغية في الإنسان، باختراق الخلايا الظهارية لغشاء الرحم المخاطي في حوالي اليوم السادس (الشكل 10.2ج). ويكتنف التصاق وغزو الأرومة الغاذية المُكمّلات integrins التـــي يُعبّر عنها بوساطة الأرومة الغاذية، كما يكتنف جُزَيئات المَطْرِس خارج الخلايا extracellular matrix، واللامينين **laminin**والفيبرونكتين **fibronectin**. تشجّع مستقبلات المُكمّلات الخاصة باللامينين الالتصاقَ، بينما تشجّع مستقبلات الفيبرونكتين الهجرةَ. تتآثر هذه الجزيئات بوساطة طُرُق توصيل الإشارة، لتنظيم تمايز الأرومة الغاذية، لذلك فإن الانغراس هو نتاج فعل مشترك بين الأرومة الغاذية وبطانة الرحم. وتكون الزيجوت البشرية في نهاية الأسبوع الأول للنماء، قد مرّت عبر مراحل التويتة والكيسة الأريمية وبدأت تنغرس في الغشاء المخاطي للرحم.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الزيجوتات الشاذّة Abnormal Zygotes

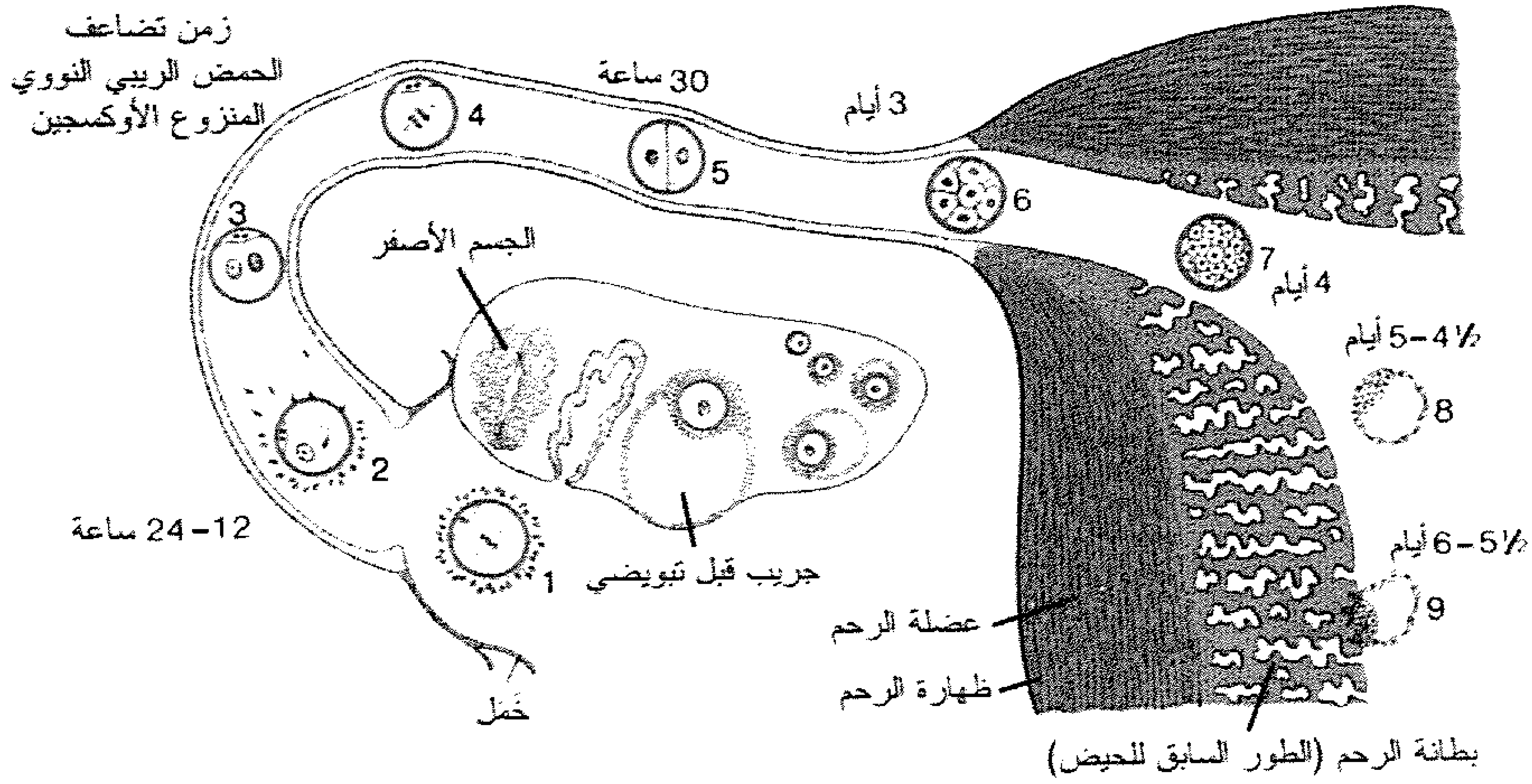
لا يُعرف العدد الحقيقي للزيجوتات الشاذة، لأنها تُفقد عادة خلال أسبوعين إلى ثلاثة أسابيع من الإخصاب، قبل أن تدرك المرأة أنها حامل ولذا لا تُكشف. وتشير التقديرات إلى أن 50% من الحمول تنتهي بإجهاض تلقائي وأن نصف هذه الاجهاضات تنجم عن شذوذات صبغية. وهذه الاجهاضات هي وسيلة طبيعية لنخل screening المُضَغ من العيوب، ولتقليل نسبة وقوع الشذوذات الولادية. وبدون هذه الظاهرة فإن 12% بدلاً عن 2-3% من الأطفال كانوا سيولدون بعيوب ولادية.



الشكل 10.2: آ. مقطع من كيسة أديمية بشرية ذات 107 خلية تُظهِرَ كتلة خلوية داخلية وخلايا الأرومة الغازية. **ب**. تخطيط لكيسة أريمية منتزعة من تجويف الرحم بعد حوالي 4.5 يوماً الكتلة الخلوية الداخلية أو الأرومة المضغة باللون الأزرق. الأرومة الغاذية باللون الأخضر. ج. تخطيط لكيسة أديمية في اليوم التاسع للنماء يُظهِر خلايا الأرومة الغاذية على القطب المضغي للكيسة الأديمية وهي تخترق غشاء الرحم المخاطي. الكيسة الأديمية البشرية تبدأ في اختراق غشاء الرحم المخاطي في اليوم التاسع للنماء.

يُجرى التقصّي الجزيئي للأجنة لكشف العيوب الجينية باستخدام الإخصاب في الزجاج وتفاعل البوليمراز السلسلي polymerase chain reaction (PCR) إذ يمكن إزالة قُسيم أرومي مفرد من مضغة في مراحلها الأولية ويُضخّمُ دناها (DNA) للتحليل. ولما كان مشروع المَحين البشري Human Genome Project يتيح معلوماتٍ أكثرَ عن تتالي

sequencing الجينات لاسيما أن جيناتٍ خاصةً ترتبط بمتلازماتٍ مختلفة، فإن هذه العمليات ستصبح أكثر ألفة واستخداماً.

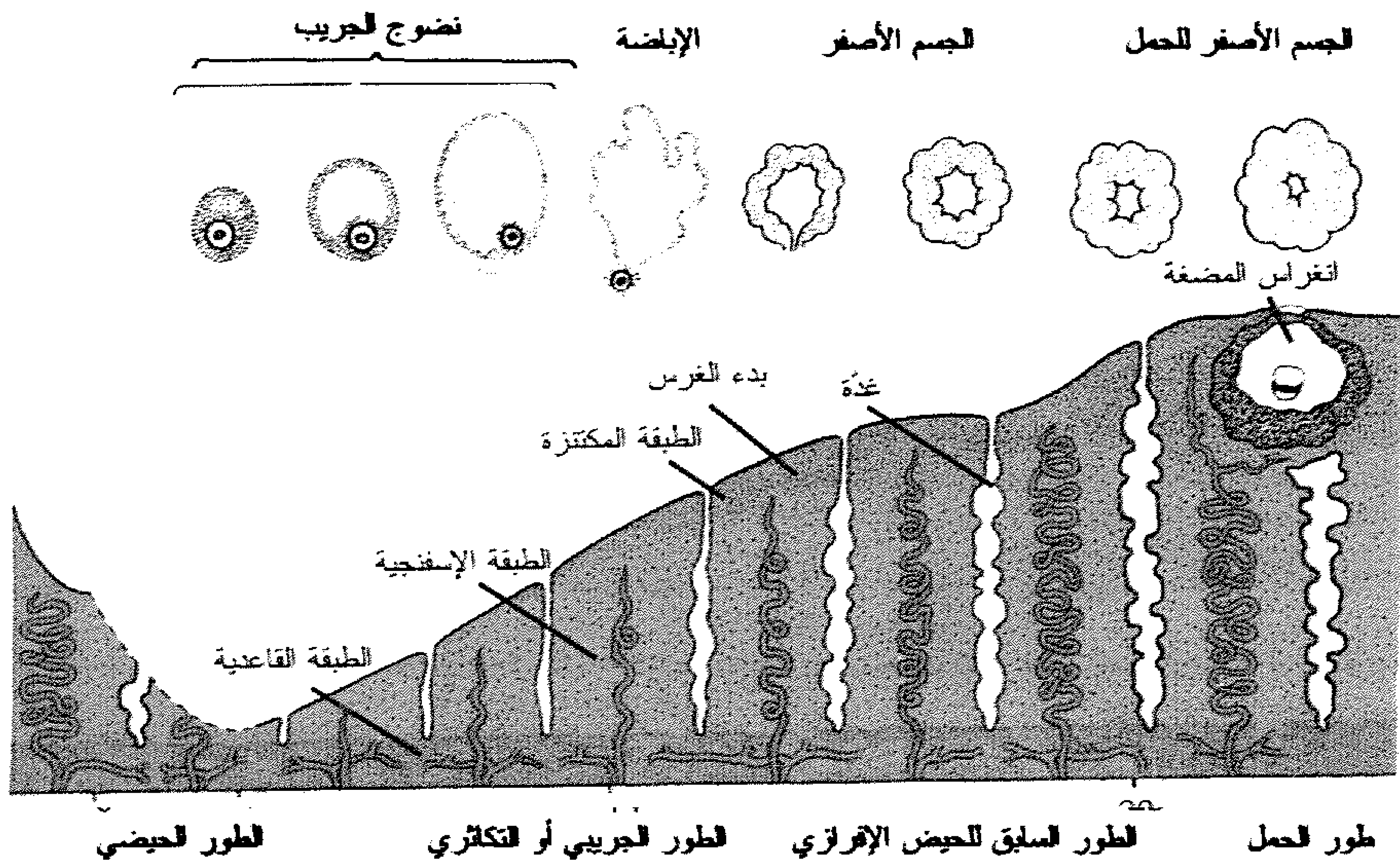


الشكل 11.2: الأحداث أثناء الأسبوع الأول للنماء البشري. 1 خلية بيضية بعد الإباضة مباشرة 2. إخصاب حوالي 12-24 ساعة بعد الإباضة 3. مرحلة طليعة النواة ذكرية وأنثوية 4. مغزل الانقسام الانتصافي الأول 5. مرحلة الخليتين (تقريباً بعمر 30 ساعة) 6. توتية تحتوي 12-16 قسيمية أديمية (بعمر 3 أيام تقريباً) 7. مرحلة متقدمة للتوتية تصل إلى لمعة الرحم (بعمر 4أيام تقريباً) 8. مرحلة كيسية أديمية مبكرة (تقريباً بعمر 4.5 أيام). تكون المنطقة الشفافة قد اختفت 9. مرحلة مبكرة من الانغراس (كيسية أديمية عمرها حوالي 6 أيام). يُظهر المبيض مراحل التحول ما بين الجريب الابتدائي والجريب قبل الإباضي وكذلك يُظهر الجسم الأصفر. تظهر بطانة الرحم في الطور السابق للحيض.

الرحم في زمن الإنغراس Uterus at Time of Implantation

يتألّف جدار الرحم من ثلاث طبقات هي: (أ) **بطانة الرحم endometrium** أو المُخاطية التـي تبطّن جدار الرحم من الداخل، و(ب) **عضل** الرحم myometrium، وهو طبقة سميكة من العضلات المُلْس، و(ج) **ظِهارة الرحم perimetrium**، وهي غطاء صفاقي يغطي الجدار الخارجي (الشكل 11.2). منذ البلوغ (11-13 سنة) وحتـى الإياس menopause (45-50 سنة)، تعتري بطانةَ الرحم تغيراتٌ في دورة تبلغ (28) يوماً على وجه التقريب وبتأثير هرمونات المبيض. وفي أثناء الدورة الشهرية، تمرّ بطانة الرحم بثلاث مراحل هي: الطور **الجريبـي follicular** أو **التكاثري proliferative**، **والطور الإفرازي secretory** أو

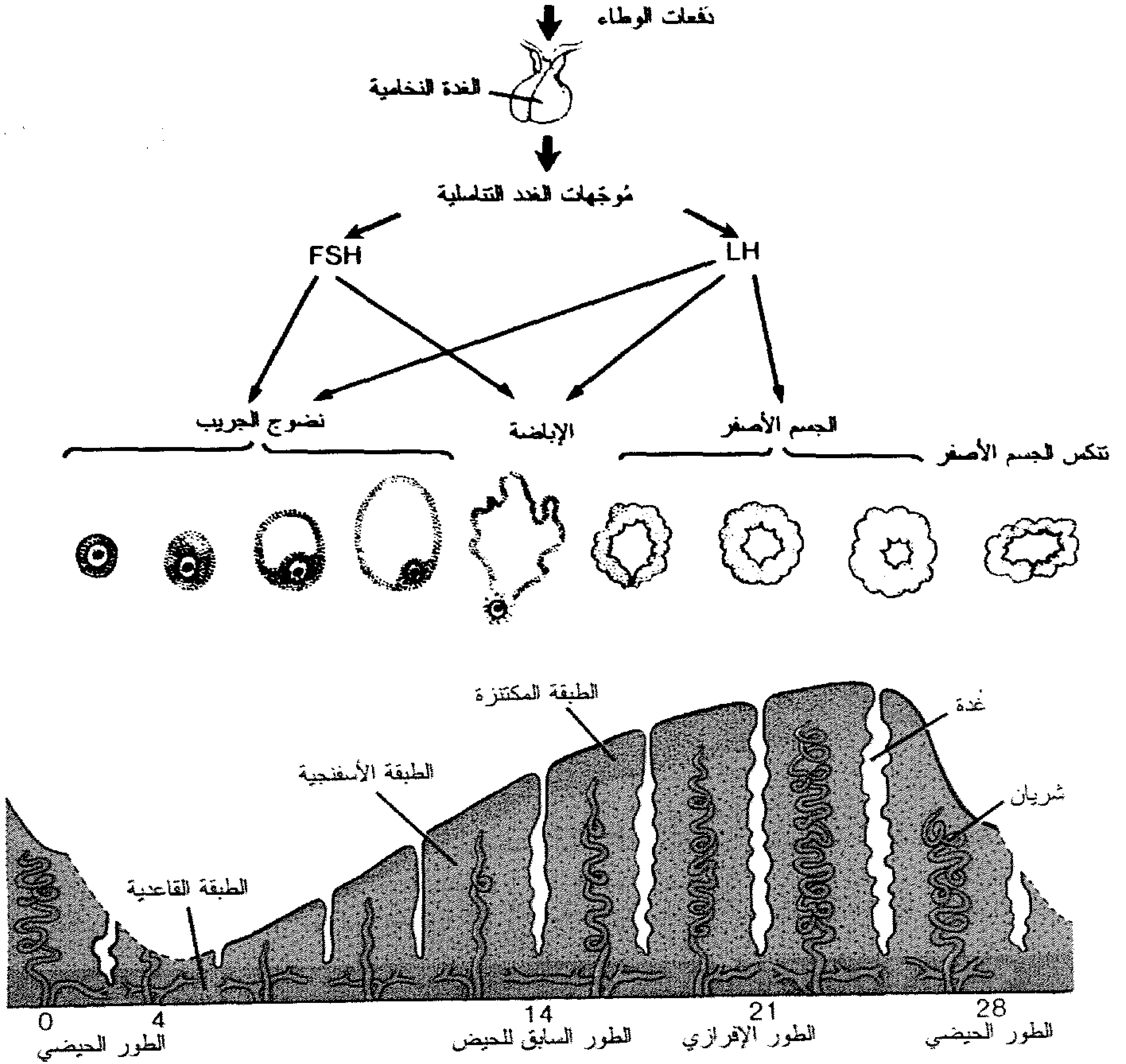
المؤهب للحمل progestational، **والطور الحيضي** (الشكلان 11.2 - 13.2). يبدأ الطور التكاثري في نهاية الطور الحيضي، وهو تحت تأثير الإستروجين، وهو يُماثل نمو الجريبات المبيضية. أما الطور الإفرازي فيبدأ بعد الإباضة بحوالي 3-4 أيام استجابةً للبروجسترون الذي يفرزه الجسم الأصفر. إذا لم يحدث الإخصاب تتمزق بطانة الرحم (الطبقة المكتنـــزة compact والطبقة الإسفنجية spongy) مشيرةً إلى بداية الطور الحيضي. أما إذا حدث الإخصاب فإن بطانة الرحم تساعد في الانغراس وتشارك في تكوين المشيمة.



الشكل 12.2: التغيرات في غشاء الرحم المخاطي التي تتزامن مع تلك التي تحدث في المبيض. أدى انغراس الكيسة الأريمية إلى تكوين جسم أصفر حملي كبير. يزداد النشاط الإفرازي لبطانة الرحم تدريجياً نتيجة للكميات الكبيرة من البروجستون التي يفرزها الجسم الأصفر للحمل.

عند حدوث الانغراس، يكون الغشاء المخاطي للرحم في الطور الإفرازي (الشكلان 11.2 و12.2) وتصبح غدد الرحم وشرايينه مُلتفّةً في هذه الأثناء ويصبح النسيج ريّاناً succulent ويمكن تمييز ثلاث طبقات في بطانة الرحم: طبقة سطحية مُكتنـــزة وطبقة وسطى إسفنجية وطبقة قاعدية رفيعة (الشكل 12.2). عادةً ما تنغرس الكيسة الأريمية في الإنسان في بطانة الرحم على امتداد الجدار الأمامي أو الخلفي لجسم الرحم حيث تنغرس بين فتحات الغدد

(الشكل 12.2).



الشكل 13.2: التغيرات في غشاء الرحم المخاطي (بطانة الرحم) والتغيرات المماثلة في المبيض أثناء دورة حيضية منتظمة من غير إخصاب.

إذا لم تُخصّب الخلية البيضية، تمتلئ الوُرَيْدات **venules** والأحياز الجيبانية **sinusoidal spaces** تدريجياً بخلايا الدم ويلاحظ إنسلال الدم **diapedesis** بكثرة إلى داخل الأنسجة. عندما يبدأ الطور الحيضي، يتسرب الدم من الشرايين السطحية وتنسلخ قطع صغيرة من السَدَى والغدد. ويتم في أثناء الأيام الثلاثة أو الأربعة التالية طرد الطبقتين المُكتنـــزة والإسفنجية من الرحم، بحيث لا تبقى إلا الطبقة القاعدية **basal layer** من بطانة الرحم (الشكل 13.2). هذه الطبقة التـــي تُغَذّى بشرايينها الخاصة بها والمدعوة **بالشرايين القاعدية**

basal arteries تعمل كطبقة تجديدية regenerative لإعادة بناء الغدد والشرايين في **الطور التكاثري** (الشكل 13.2).

ملخّص Summary

يبدأ عدد من الجريبات الابتدائية في النمو مع كل دورة مبيضية، لكن واحدة فقط هي التـي تصل للنضوج الكامل، كما تـنطلق خلية بيضية واحدة عند الإباضة عندما تكون في الطور الثانـي **للإنقسام الانتصافي الثانـي**، وتكون محاطة بالمنطقة الشفافة وببعض الخلايا المحببة (الشكل 4.2) تُدفع الخليةُ البيضيةُ إلي داخل البوق بوساطة الفعل الكسحي sweeping action الذي تقوم به خَمَلات fimbriae البوق.

قبل أن تتمكن الحيوانات المنوية من تخصيب البويضة يجب أنت تمرّ بما يلي: (أ) اكتساب **القدرة التلقيحية**، وفيها تُزاح طبقة البروتين السكري والبروتينات البلازمية المنوية عن رأس الحيوان المنوي، و(ب) تفاعل **الجسيم الطرفي acrosome reaction**، وفيه يُفرز الآكروسين والمادة الشبيهة بالتربسين لتخترق المنطقة الشفافة. عند الإخصاب، يجب أن يخترق الحيوان المنوي: (أ) **الإكليل المتشعع** و(ب) **المنطقة الشفافة** و(ج) **غشاء الخلية البيضية** (الشكل 5.2). بمجرد أن يدخل الحيوان المنوي في الخلية البيضية، (أ) تُكمِل الخليةُ البيضية انقسامها الانتصافي الثانـي وتشكّل سليفة **النواة الأنثوية female pronucleus**، و(ب) تصبح المنطقة الشفافة كتيمةً (غير نفوذه) لأي حيوان منوي آخر، و(ج) ينفصل رأس الحيوان المنوي عن الذيل وينتفح ويُكوِّن طليعة **النواة المذكّرة male pronucleus** (الشكلان 6.2 و7.2). بعدما تُنسَخ كل من طليعتـي النواتين الدنا (DNA) الخاص بهما تتمازج الصبغيات الأبوية والأمومية وتنشق طولياً وتدخل في الانقسام التفتلي لتعطي مرحلة الخليتين. أما **نتائج الإخصاب** فهي: (أ) **إعادة العدد الضعفانـي diploid للصبغيات**، و(ب) **تحديد الجنس الصبغي chromosomal sex**، و(ج) **بداية التشطّر cleavage**.

التشطّر هو عبارة عن سلسلة من الانقسامات التفتّلية التـي تؤدي إلى ازدياد في الخلايا، التـي تدعى **القُسيمات الأرومية blastomere**، والتـي تصغُرُ مع كل انقسام. يحدث تَكَنُّزٌ في القسيمات الأرومية بعد ثلاثة انقسامات وتصبح كُرةً مزدحمة بالخلايا وتتميز إلى

كتلة خلوية داخلية وكتلة خلوية خارجية. تنقسم القسيماتُ الأرومية المكتنـــزة لتكوّن **تويتةً morula** ذات (16) خلية. عندما تدخل التويتة إلي الرّحم في اليوم الثالث أو الرابع بعد الإخصاب، يظهر فيها جوف وهكذا تتشكّل **الكيسة الأريمية blastocyst**. وتوجد **الكتلة الخلوية الداخلية inner cell mass** التـــي تتكوّن عند التكّنْزُ، في أحد أقطاب الكيسة الأريمية وتنمو لتكوّن المضغةَ بالخاصّة embryo proper. أما الكتلة الخلوية الخارجية والتـــي تحيط بالخلايا الداخلية وتجويف الكيسة الأريمية فتصنع الأرومة الغاذية trophoblast.

تكون الرحم عند الانغراس في الطور الإفرازي، وتنغرس الكيسة الأريمية في بطانة الرحم على طول الجدار الأمامي أو الخلفي. أما إذا لم يحدث الإخصاب، فيبدأ الطور الحيضي وتُجرف الطبقتان المكتنـــزة والإسفنجية بينما تبقى الطبقة القاعدية لتجدّد الطبقات الأخرى في أثناء الدورة التالية.

مشاكل للحل

1. *ما الأسباب الأولية للعقم في الرجال والنساء؟*
2. *عانت امرأة من نوبات متعددة من المرض الحوض الالتهابـــي ولديها الرغبة في أن يصبح لديها أطفال. ولكن كانت لديها صعوبة في أن تصبح حاملاً. ما المشكلة المحتملة، وماذا تقترح؟*

قراءات مقترحة

Allen CA, Green DPL: The mammalian acrosome reaction: gateway to sperm fusion with the oocyte? *Bioessays* 19:241, 1997.

Archer DF, Zeleznik AJ, Rockette HE: Ovarian follicular maturation in women: 2. Reversal of estrogen inhibited ovarian folliculogenesis by human gonadotropin. *Fertil Steril* 50:555, 1988.

Barratt CLR, Cooke ID: Sperm transport in the human female reproductive tract: a dynamic interaction. *Int J Androl* 14:394, 1991.

Boldt J, et al: Carbohydrate involvement in sperm-egg fusion in mice. *Biol Reprod* 40:887, 1989.

Burrows TD, King A, Loke YW: Expression of integrins by human trophoblast and differential adhesion to laminin or fibronectin. *Hum Reprod* 8:475, 1993.

Carr DH: Chromosome studies on selected spontaneous abortions: polyploidy in man. *J Med Genet* 8:164, 1971.

Chen CM, Sathananthan AH: Early penetration of human sperm through the vestments of human egg in vitro. *Arch Androl* 16:183, 1986.

Cowchock S: Autoantibodies and fetal wastage. *Am J Reprod Immunol* 26:38, 1991.

Edwards RG: A decade of in vitro fertilization. *Res Reprod* 22:1, 1990.
Edwards RG, Bavister BD, Steptoe PC: Early stages of fertilization in vitro of human oocytes matured in vitro. *Nature (Lond)* 221:632, 1969.
Egarter C: The complex nature of egg transport through the oviduct. *Am J Obstet Gynecol* 163:687, 1990.
Enders AC, Hendrickx AG, Schlake S: Implantation in the rhesus monkey: initial penetration of the endometrium. *Am J Anat* 167:275, 1983.
Gilbert SF: *Developmental Biology*. Sunderland, MA, Sinauer, 1991.
Handyside AH, Kontogianni EH, Hardy K, Winston RML: Pregnancies from biopsied human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 344:768, 1990.
Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first 17 days of development. *Am J Anat* 98:435, 1956.
Johnson MH, Everitt BJ: *Essential Reproduction*. 5th ed. London, Blackwell Science Limited, 2000.
Liu J, et al: Analysis of 76 total fertilization failure cycles out of 2732 intracytoplasmic sperm injection cycles. *Hum Reprod* 10:2630, 1995.
Oura C, Toshimori K: Ultrasound studies on the fertilization of mammalian gametes. *Rev Cytol* 122:105, 1990.
Pedersen RA, We K, Balakier H: Origin of the inner cell mass in mouse embryos: cell lineage analysis by microinjection. *Dev Biol* 117:581, 1986.
Reproduction (entire issue). *J NIH Res* 9:1997.
Scott RT, Hodgen GD: The ovarian follicle: life cycle of a pelvic clock. *Clin Obstet Gynecol* 33:551, 1990.
Wasserman PM: Fertilization in mammals. *Sci Am* 259:78, 1988.
Wolf DP, Quigley MM (eds): *Human in Vitro Fertilization and Transfer*. New York, Plenum, 1984.
Yen SC, Jaffe RB (eds): *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1986.

الفصـــل الثالث

الأسبوع الثاني للنماء: القرص الإنتاشي الثنائي الصفيحة

cond Week of Development: Bilaminar Germ Disc

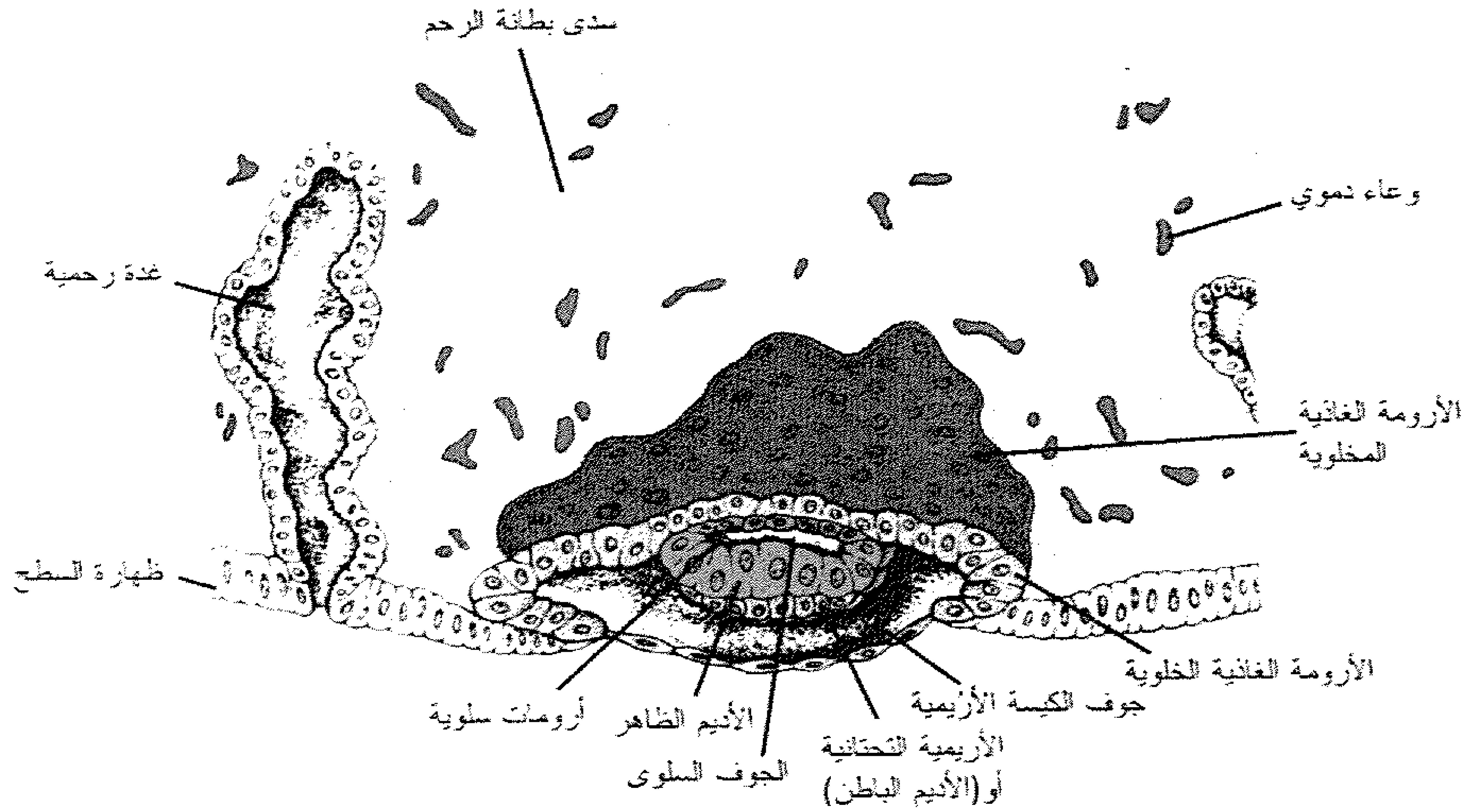
يحصي هذا الفصل أهم أحداث الأسبوع الثانـــي للنماء يوماً بيوم. علماً بأن المُضغ التـــي لها زمن الإخصاب نفسه، ليس ضرورياً أن تـــنمو بالمعدل نفسه. وفي الحقيقة ثمة فوارق هامةً في معدلات النمو، حتـــى في هذه المراحل المبكرة.

اليوم الثامن Day 8

تكون الكيسة الأريـــمية في اليوم الثامن للنماء، قد انغرست جُزئياً في سدَىَ بطانة الرحم. ففي المنطقة فوق الأرومة المضغية embryoblast ، تتميز الأرومـــة الغاذية إلى طبقتين هما: (آ) طبقة داخلية من خلايـــا أحادية النواة تسمّى **الأرومة الغاذية الخلوية cytotrophoblast** ، و(ب) منطقة خارجيـــة من الخلايا المتعددة النواة التـــي ليست بينها حدود خلوية واضحـــة وتسمّى **الأرومـــة الغاذية المخلوية syncytiotrophoblast** (الشكلان 1.3 و2.3).

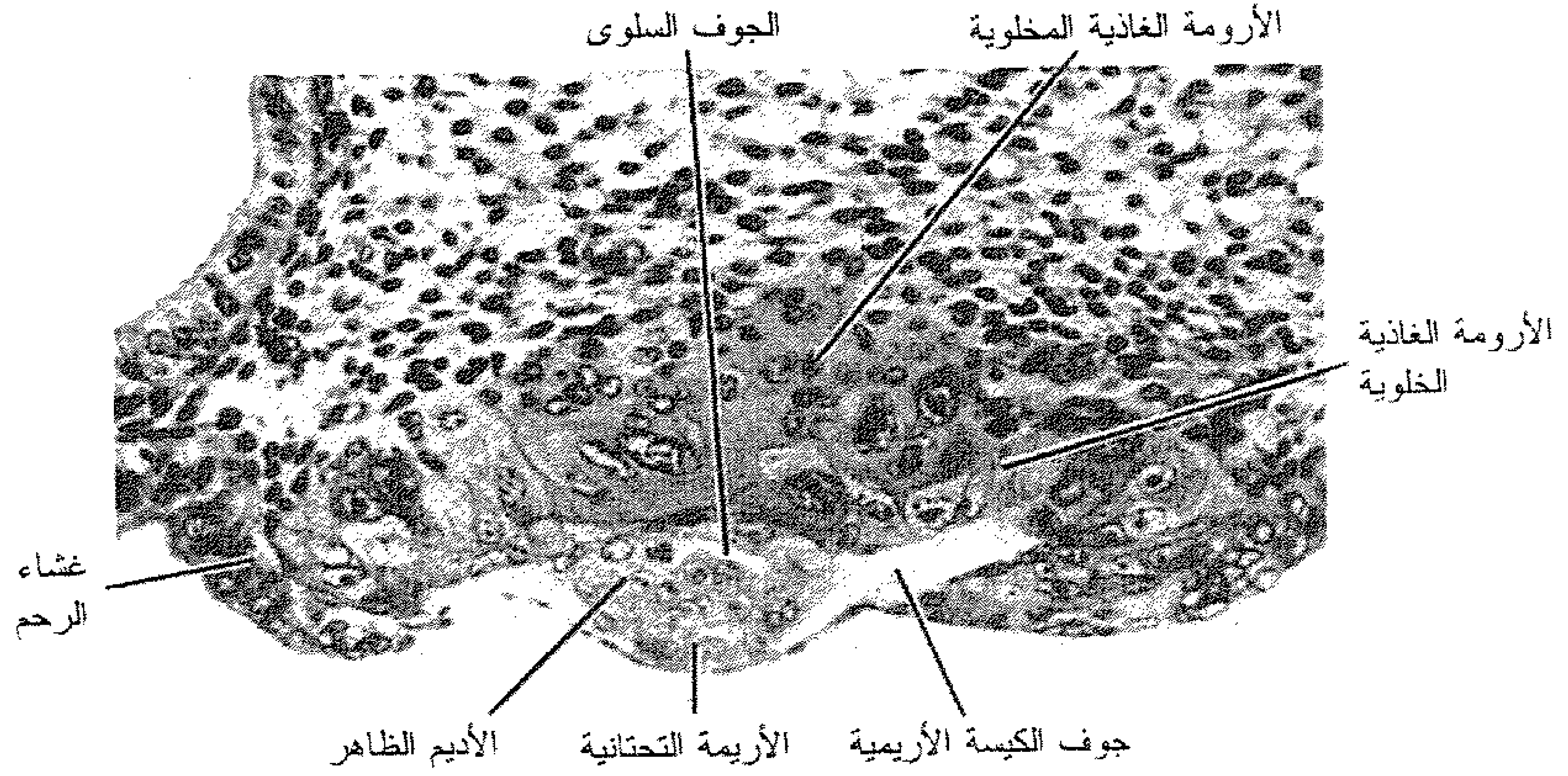
توجد الأشكال التفتلية في الأرومة الغاذية الخلوية، بينما لا توجد في الأرومة

الغاذية المخلوية. لذلك فإن خلايا الأرومة الغاذية الخلوية تنقسم وتهاجر إلى الأرومة الغاذية المخلوية، حيث تلتصق ببعضها وتفقد أغشيتها الخلوية الفردية.



الشكل 1.3: كيسة أريمية عمرها 7.5 يوماً منغرسة جزئياً في سدى بطانة الرحم. تتكون الأرومة الغاذية من طبقة داخلية ذات خلايا أحادية النواة هي الأرومة الغاذية الخلوية وطبقة خارجية حدود الخلايا فيها غير واضحة، وهي الأرومة الغاذية المخلوية. تتكون الأرومة المضغية من الأريمة الظاهرة والأريمة التحتية. يظهر الجوف السلوى كَفَلْحٍ صغير.

تتميّز خلايا الكتلة الخلوية الداخلية أو الأرومة المضغية أيضاً إلى طبقتين هما: (أ) طبقة من الخلايا المكعبة الصغيرة، مجاورة لجوف الكيسة الأريمية وتُعرف **بطبقة الأُرومة التحتانية hypoblast layer**، و(ب) طبقة من الخلايا العمودية العالية، مجاورة للجوف السلوى amniotic cavity وتعرف **بطبقة الأرومة الظاهرة epiblast layer** (الشكلان 1.3 و2.3). تُكَوِّن الطبقتان معاً قرصاً مسطحاً. ويظهر في الوقت نفسه تجويف صغير داخل الأرومة الظاهرة. يتسع هذا التجويف ليصبح **الجوف السلوى**. أما خلايا الأرومة الظاهرة المجاورة للأرومة الغاذية الخلوية فتسمى **بالأرومات السلوية amnioblasts**، والتــي تبطن الجوف السلوي مع باقي الأرومة الظاهرة (الشكلان 1.3 و3.3). تصبح سَدَى بطانة الرحم المجاورة لموضع الإنغراس متوذمة وموعاة بشدة highly vascular. تفرز الخلايا الضخمة المتمعّجة كمية وافرة من الغليكوجين والمخاط.

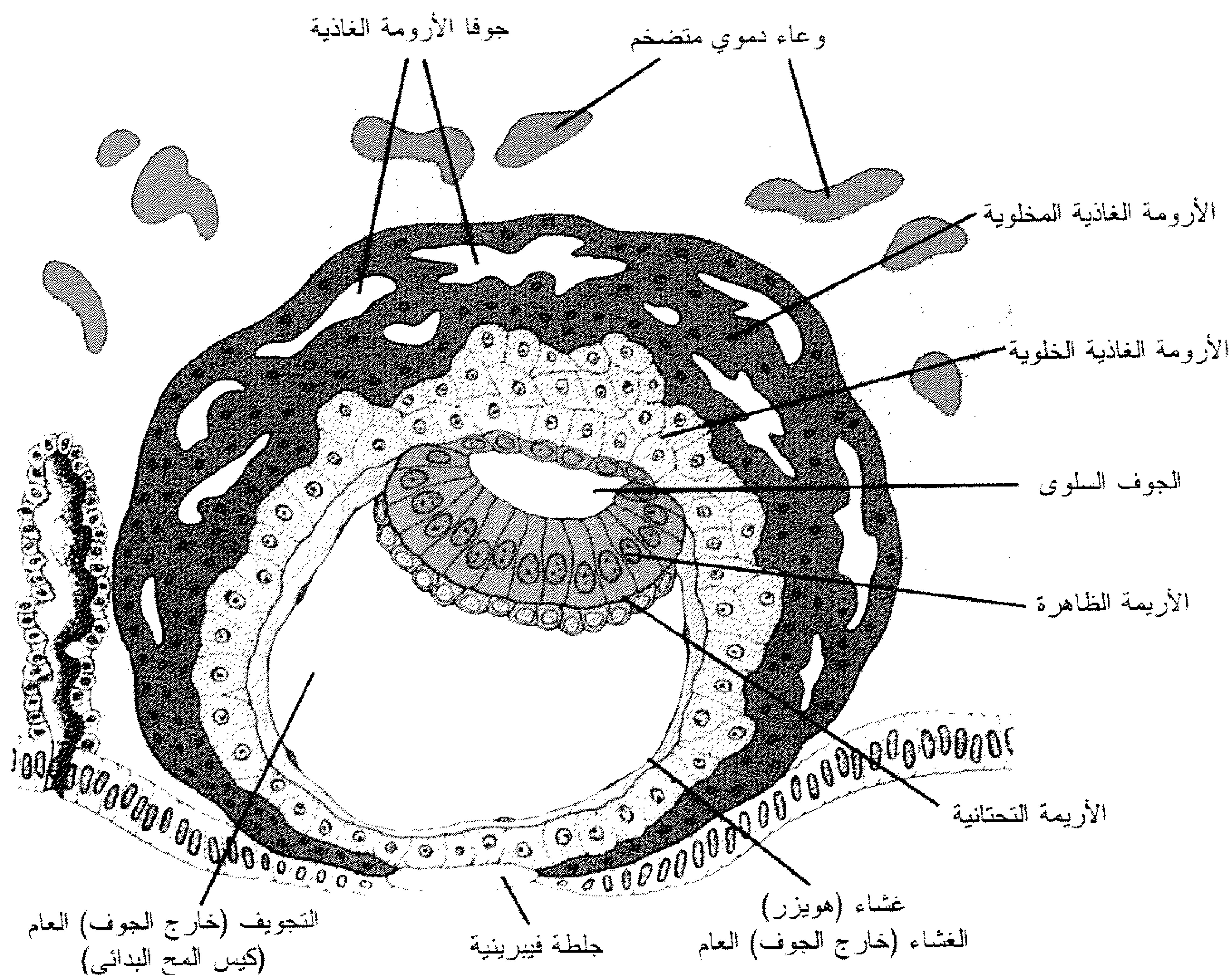


الشكل 2.3: مقطع من كيسة أُريمية بشرية 5-7 يوم (100×). لاحظ مظهر الأرومة الغاذية المخلوية المتعددة الأنوية والخلايا الكبيرة للأرومة الغاذية الخلوية والجوف السلوى على شكل فلعة slit.

اليوم التاسع Day 9

تنغرس الكيسة الأريمية إلى عمق أكبر في بطانة الرحم، وتنسد الفجوة التي يحدثها الإختراق في سطح الظهارة بخثرة من الفيبرين (الشكل 3.3). وتُبدي الأرومة الغازية تقدماً ملحوظاً في النمو، لاسيما في القطب المضغي، حيث تظهر فجوات في المخلى syncytium. وعندما تتحد هذه الفجوات فإنها تصنع جوبات واسعةً. ولذا يعرف هذا الطور من نمو الأرومة الغاذية **بالطور الجوبي lacunar stage** (الشكل 3.3).

وفي هذه الأثناء وعند القطب اللامضغي abembryonic pole، تقوم بعض الخلايا المسطحة، التي قد تنشأ من الأرومة التحتانية hypoblast، بصنع غشاء رقيق، يعرف **بالغشاء خارج الجوف العام** (هويزر) excoelomic (Heuser's) membrane، والذي يبطن السطح الداخلي للأرومة الغاذية الخلوية (الشكل 3.3). يُشكّلُ هذا الغشاء بالاشتراك مع الأرومة التحتانية، بطانة الجوف خارج الجوف العام، أو **كيس المح البدائي primitive yolk sac**.



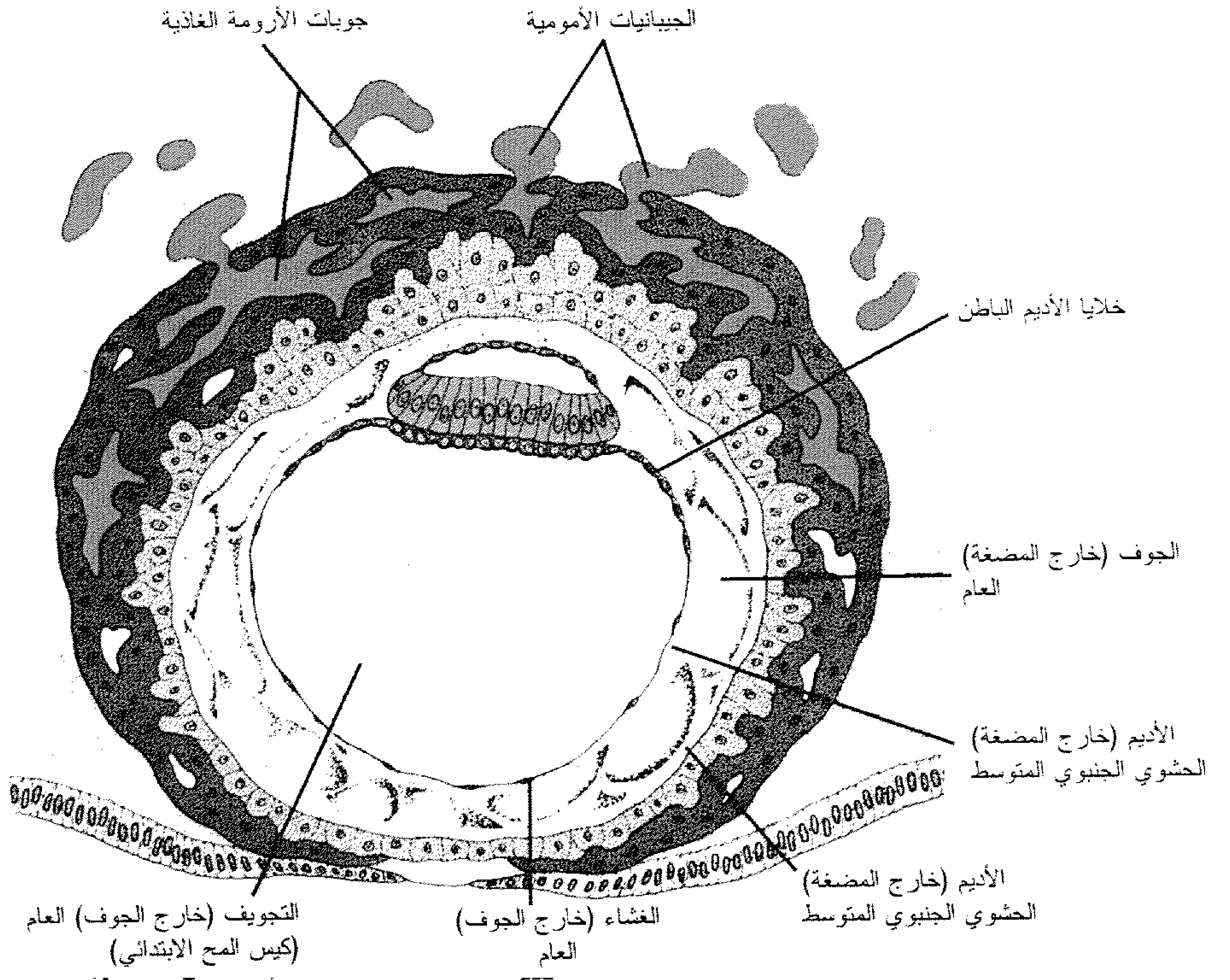
الشكل 3.3: كيسة أريمية بشرية عمرها 9 أيام. تظهر الأرومة الغاذية المخلوية عدداً كبيراً من الجوبات. تُكوّن الخلايا المسطحة الغشاء (خارج الجوف) العام. يتكوّن القرص الثنائي الصفيحة من طبقة من الخلايا العمودية، خلايا الأريمة الظاهرة وطبقة من الخلايا المكعبة، خلايا الأريمة التحتانية. تُغلق الفجوة الموجودة على السطح بجلطة من الفيبرين.

الأيام (11)، (12) Days 11 and 12

تكون الكيسة الأريمية قد اكتمل انغراسها في سَدَى بطانة الرحم ببلوغ اليوم الحادي عشر والثاني عشر، وتكون ظهارة السطح قد غطّت الفجوة الموجودة في جدار الرحم على نحو شبه تام (الشكلان 4.3 و5.3). وتُحدِث الكيسة الأريمية في هذا الحين بروزاً خفيفاً في جوف الرحم. تتميز الأرومة الغاذية بوجود فراغات جوبية في المخلى والتي تصنع شبكة متصلة ببعضها. وتكون هذه الشبكة واضحة ولاسيما على القطب المضغي، بينما تتكون الأرومة الغاذية عموما من خلايا الأرومة الغاذية الخلوية في القطب اللامضغي (الشكلان 4.3 و5.3).

تنفذ خلايا الأرومة الغاذية المخلوية في الوقت نفسه إلى مسافة أعمق في السَدَى، وتأتكِلُ

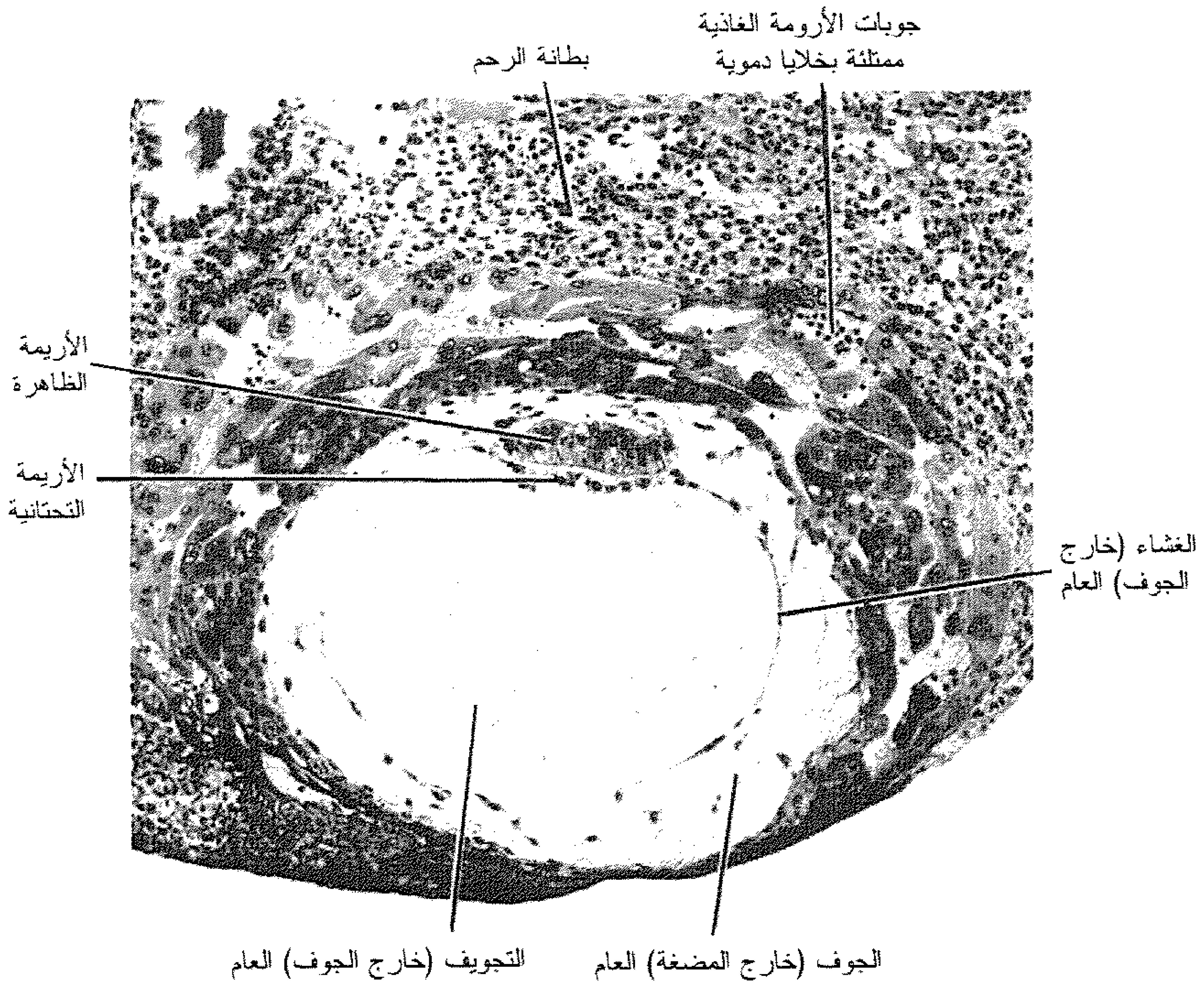
erode البطانةَ الظهاريةَ للشُعيرات الدموية الأمومية. تحتقن هذه الشُعيرات الدموية وتتسع وتعرف بالجيبانيات sinusoids. تصبح الجوبات المخلوية متصلة بالجيبانيات ويدخل دم الأم إلى النظام الجَوبـــي lacunar system (الشكل 4.3). وعندما تواصل الأرومة الغاذية غزوها للجيبانيات أكثر فأكثر، يتدفق دم الأم في النظام الأرومي الغاذي، مؤسسا بذلك الدورة الرحمية المشيمية uteroplacental circulation.



الشكل 4.3: كيسة أريمية بشرية بعمر حوالي 12 يوماً. جوبات الأرومة الغاذية من القطب المضغي على اتصل مفتوح مع الجيبانيات الأمومية في سدى بطانة الرحم. يتكاثر الأدم (خارج المضغة) المتوسط ويملأ الحيز بين الغشاء (خارج الجسم) العام والسطح الداخلي للأرومة الغاذية.

يظهر جيل جديد من الخلايا في هذه الأثناء، بين السطح الداخلي للأرومة الغاذية الخلوية والسطح الخارجي للجوف خارج الجوف العام. تُشتق هذه الخلايا من خلايا الكيس المحي، وتُكَوِّن نسيجاً ضاماً فضفاضاً يُعرف **بالأديم المتوسط (خارج المضغة) extraembryonic mesoderm** والذي يملأ كل المساحة بين الأرومة الغاذية، من الخارج، والسلى amnion

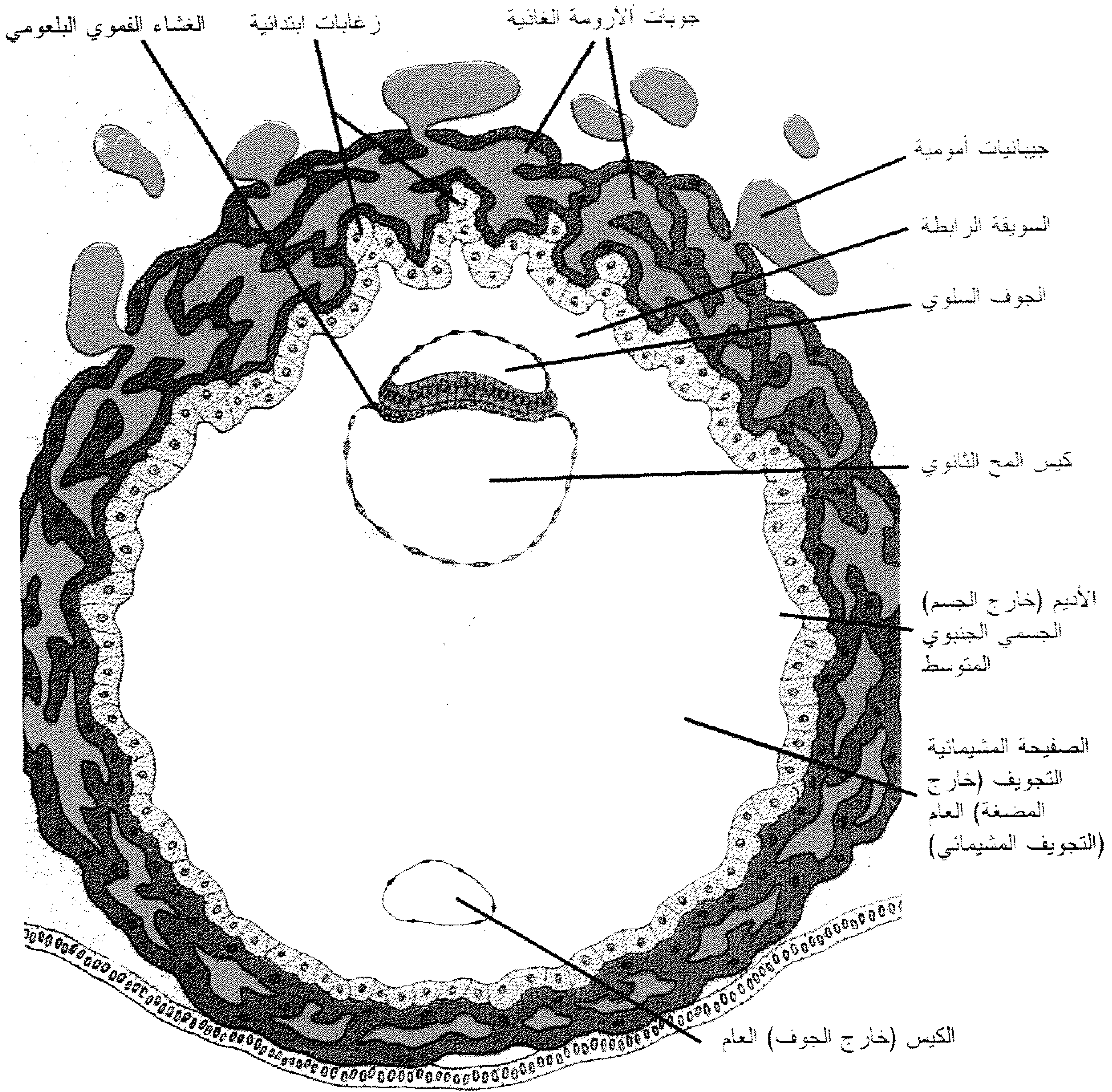
والغشاء خارج الجوف العام، من الداخل (الشكلان 4.3 و5.3). وسرعان ما تظهر تجاويف في الأديم المتوسط (خارج المضغة)، وعندما تتصل ببعضها فإنها تكوّن تجويفاً جديداً يُعرف **بالجوف العام (خارج المضغة) extraembryonic coelom**، أو **الجوف المشيمائي** chorionic cavity (الشكل 4.3). يحيط هذا الفراغ بكيس المح الابتدائي والجوف السلوي باستثناء المنطقة التـــي يتحد فيها القرص الإنتاشي germ disc مع الأرومة الغاذية عبر السويقة الموصلة connecting stalk (الشكل 6.3). يُسمّى الأديم المتوسط (خارج المضغة) الذي يبطن الأرومة الغاذية المخلوية والسلى بالأديم **خارج المضغة الجسمي الجنبوي المتوسط** extraembryonic somatopleuric mesoderm (الشكل 4.3).



الشكل 5.3: كيسة أريمية بشرية مكتملة الانغراس بعمر 12 يوماً (تكبير 100x) لاحظ خلايا الأم الدموية في الجوبات، يبطن الغشاء (خارج الجوف) العام كيس المح الابتدائي، والأريمة التحتانية والأريم الظاهرة.

يكون نمو القرص الثنائي الصفيحة بطيئاً نسبياً وبالمقارنة مع نمو الأرومة الغاذية، وعليه فإن القرص يبقي صغيراً جداً (0.1 - 0.2 مليمتر). وفي هذه الأثناء تصبح خلايا بطانة الرحم

متعددة السطوح polyhedral ومُحمّلةً بالغليكوجين وبالشحوم، كذلك تُملأ الأحياز بين الخلايا بالسوائل المُتسرّبة extravasate، ويصبح النسيج متوذماً. تعرف هذه التغيرات **بالتفاعل الساقطي** decidua reaction، والتـــي تنحصر في البداية في المساحة التـــي تحيط بموضع الانغراس مباشرة، ولكن سرعان ما تعمُّ بطانة الرحم.



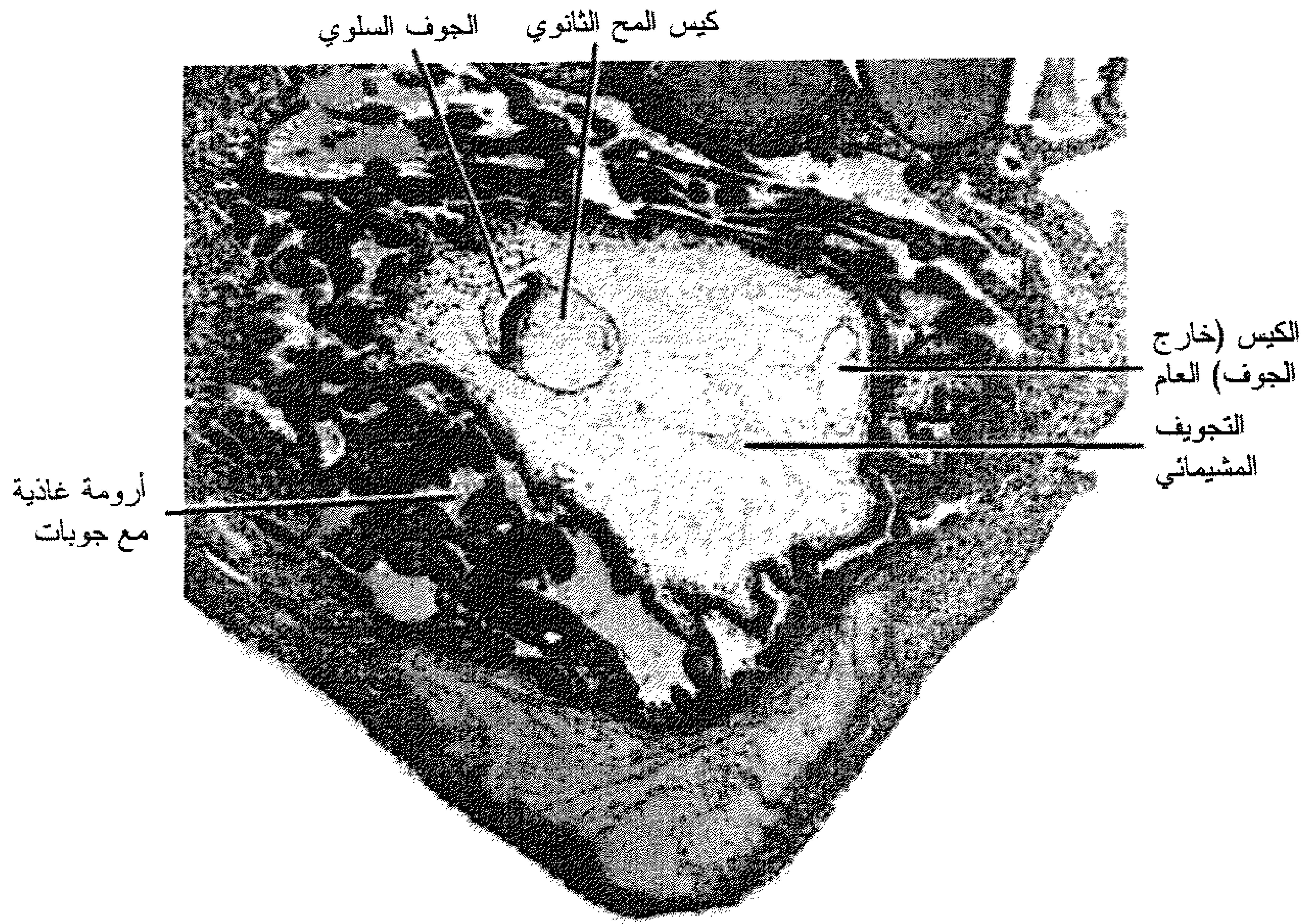
الشكل 6.3: كيسة أريمية بشرية بعمر 13 يوماً. توجد جوبات الأرومة الغاذية في القطب المضغي والقطب اللامضغي، وبدأت الدورة الرحمية المشيمية. لاحظ الزغابات الابتدائية والجوف (خارج المضغة) العام أو التجويف المشيمائي. يُبَطِّنُ كيسُ المح الثانوي تماماً بالأديم الباطن

اليوم الثالث عشر Day 13

تلتئم الفجوة الموجودة على سطح بطانة الرحم في اليوم الثالث عشر تماماً. إلا أنه قد

يظهرأحياناً نزف في موقع الانغراس نتيجةً لزيادة انسياب الدم إلى الفراغات الجوبية، ولأن هذا النـــزف يحدث حوالي اليوم الثامن والعشرين للدورة، فقد يلتبس خطأً بالحيض الطبيعي مما يؤدي إلى عدم الدقة في تحديد اليوم المتوقّع للولادة.

تتميز الأرومة الغاذية بتركيبات زُغابية. تتكاثر خلايا الأرومة الغاذية الخلوية موضعياً وتتغلغل داخل الأرومة الغاذية المخلوية لتكون أعمدة من الخلايا محاطة بالمخلى symplasm. وتُسمى تلك الأعمدة ذات الأغطية المخلوية **بالزغابات الإبتدائية primary villi** (الشكلان 6.3 و7.3) (راجع الفصل الرابع).



الشكل 7.3: مقطع عبر موقع الانغراس لمضغة عمرها 13 يوماً. لاحظ الجوف السلوى وكيس المح والكيس (خارج الجوف) العام أغلب الجوبات ممتلئة بالدم في التجويف المشيمائي

تُنتِج الأرومة التحتانية في هذا الوقت، خلايا إضافية تهاجر عبر بطانة الغشاء خارج الجوف العام (الشكل 4.3). تتكاثر هذه الخلايا، و تُكوِّن تدريجياً تجويفاً جديداً داخل التجويف خارج الجوف العام. ويُعرف هذا التجويف الجديد **بكيس المح الثانوي secondary yolk sac** أو **كيس المح النهائي definitive yolk sac** (الشكلان 6.3 و7.3). وهذا الكيس المحّي أصغر بكثير من التجويف خارج الجوف العام أو الكيس المحي البدائي.

وعند تكوين هذا الكيس الثانوي، يتم الضغط عليه لإزالة أجزاء كبيرة منه. تُمَثِّلُ هذه الأجزاء **بالكيسات خارج الجوف العام exocoelomic cysts**، والتـــي غالباً ما توجد في الجوف العام (خارج المضغة) أو الجوف المشيمائي Chorionic cavity (الشكلان 6.3 و7.3).

يتمدد الجوف العام (خارج المضغة) في هذه الفترة لِيُكون تجويفاً كبيراً، **الجوف المشيمائي**. يُعَرف الأديم المتوسط (خارج المضغة) extraembryonic mesoderm الذي يُبَطِّنُ الأرومة الغاذية الخلوية cytotrophoblast من الداخل **بالصفيحة المشيمائية**. أما المنطقة الوحيدة التـــي يمرُّ فيها الأديم المتوسط (خارج المضغة) عبر الجوف المشيمائي فهي **السويقة الرابطة** connecting stalk (الشكل 6.3) وتصير السويقةُ بنمو الأوعية الدموية **الحبلَ السريَّ**.

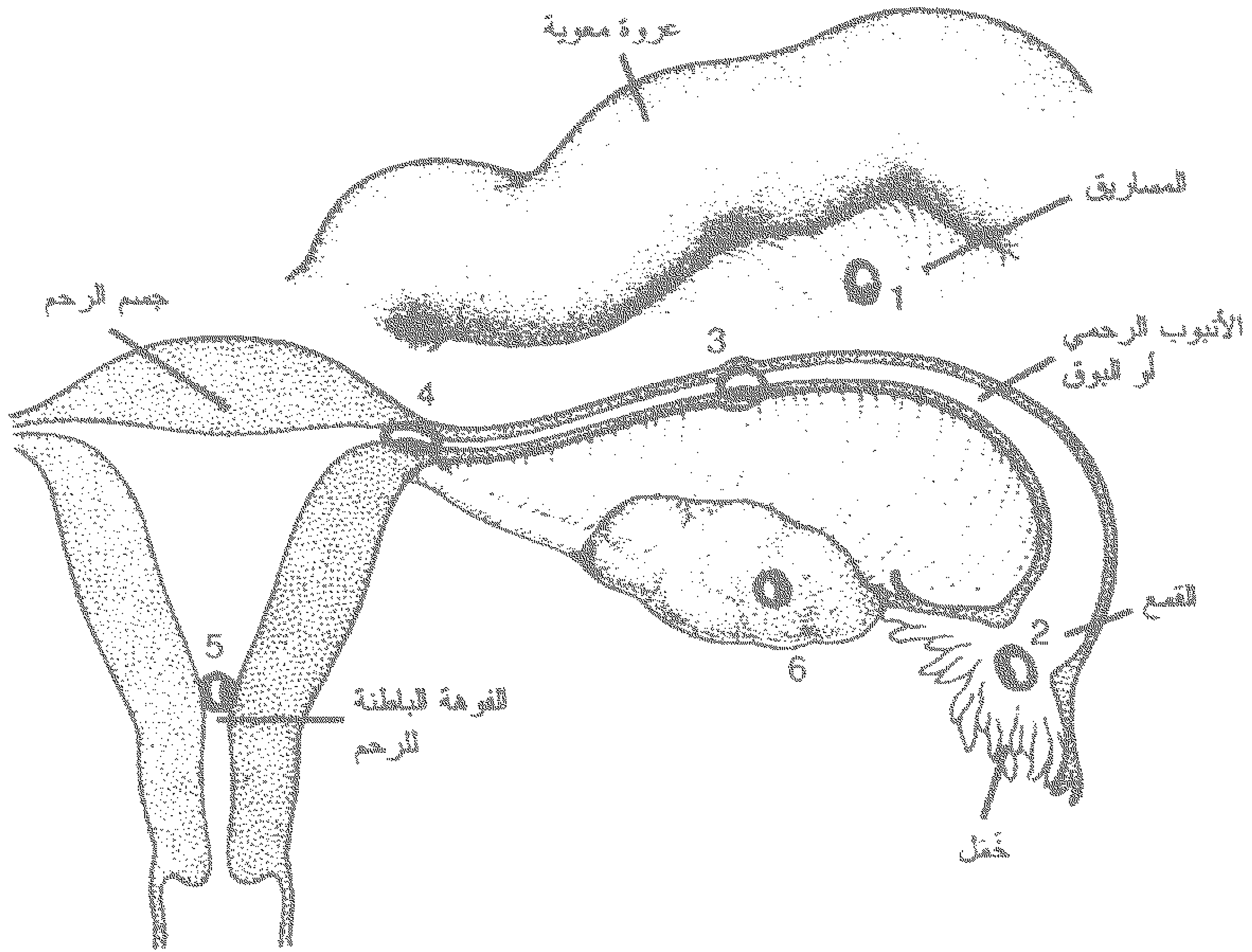
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الانغراس الشاذ bnormal Implantation

الأرومة الغاذية المخلوية مسؤولة عن إنتاج الهرمونات (راجع الفصل السادس) مثل **موجّهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية** (hCG). تكون كميات هذا الهرمون في نهاية الأسبوع الثانـــي كافية مما يسمح بالكشف عنها عن طريق المقايسة المناعية الشعاعية radioimmunoassays والتـــي تستعمل كأساس لاختبار الحمل.

ولما كانت 50% من مجينات genome المضغة المنغرسة تُشتَقّ من الأب، فإن المضغة هي جسم غريب يجب لفظه عبر أنظمة الأم المناعية، إلا أن الأدلة الحديثة توحي بوجود عوامل متداخلة تحمي محصول الحمل conceptus والتـــي تشمل إنتاج السيتوكينات والبروتينات المثبّطة للمناعة، والتعبير عن مُعقّد التوافق النسيجي الأكبر major histocompatibility complex غير العادي من صنف الجزئي (IB)، (HLA-G) والذي يُحصِرُ blocks التعرّف على محصول الحمل كنسيج غريب. أما إذا كانت الأم مصابة بأحد الأمراض المناعية الذاتية، مثلاً الذئبة الحُمامية المجموعية systemic lupus erythromatosus، فإن الأضدادَ antibodies التـــي يُولّدها المرضُ، قد تهاجم محصول الحمل وتؤدّي إلى لفظه.

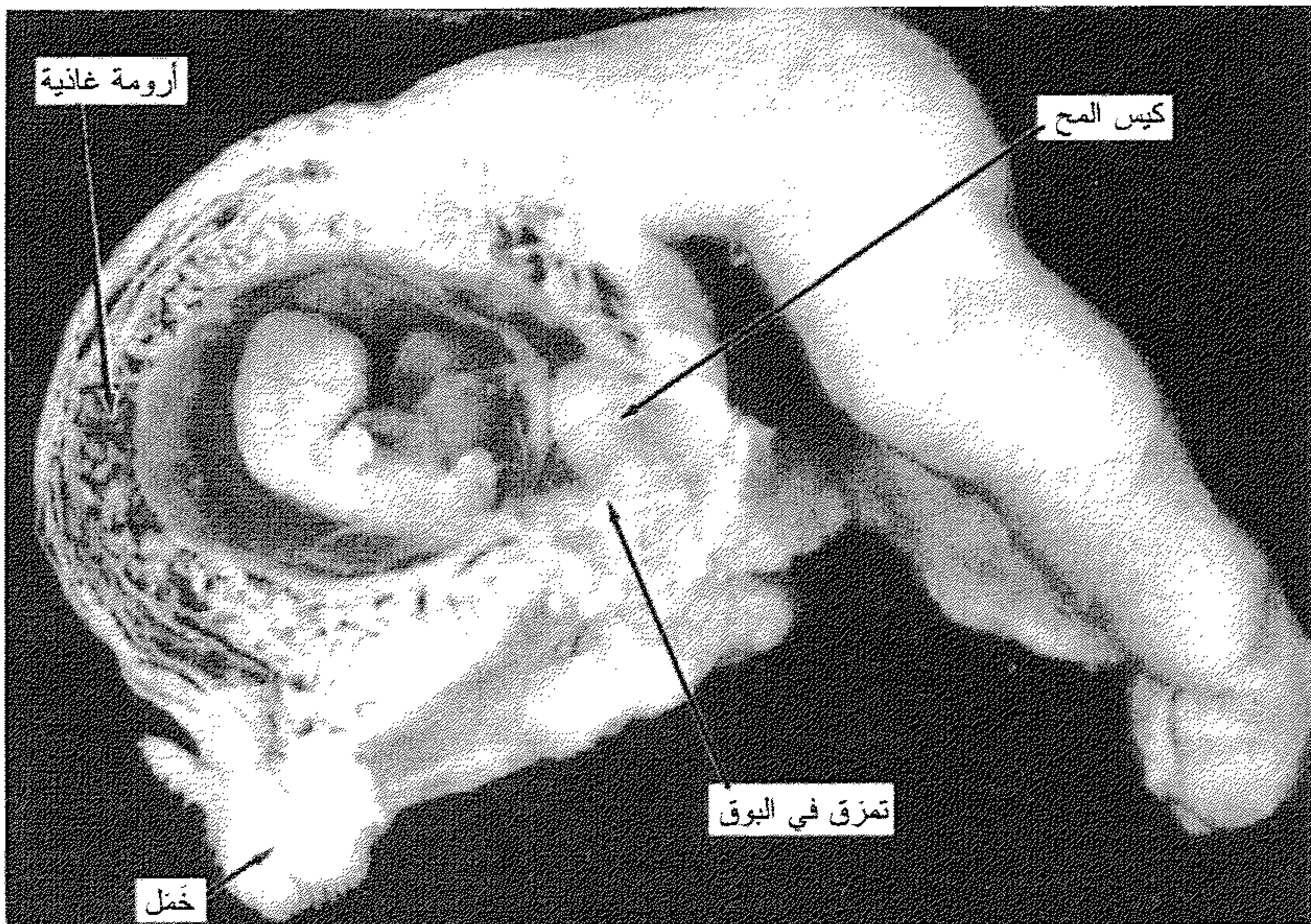
قد تشملُ مواضعُ الانغراس الشاذ حتـــى داخل الرحم. إذ تنغرس الكيسة الأريمية البشرية عادةً على طول الجدار الأمامي أو الخلفي لجسم الرحم. ولكن تنغرس الكيسة الأريمية أحياناً في جوار الفوهة الباطنة لعنق الرحم (الشكل 8.3) وعندما تنمو المشيمة فإنها تسد هذه الفوهة (المشيمة المُنــزاحة) placenta previa مسبّبة نزفاً خطيراً في الجزء الثانـــي من الحمل أو في أثناء الولادة.



الشكل 8.3: الأوضاع الشاذة لانغراس الكيسة الأريمية. 1. انغراس في تجويف البطن. غالباً ما تنغرس البويضة من الجوف الرحمي المستقيمي (جيبة دوغلاس). لكنها قد تنغرس في أي مكان مغطى بالصفاق. 2. انغراس في قمع، البوق، 3. انغراس بوقي، 4. انغراس خِلالي، ويكون في الجزء الضيق من البوق، 5. انغراس في منطقة الفوهة الباطنة وغالباً ما يؤدي ذلك إلى المشيمة المُتراحة، 6. انغراس في المبيض

وقد يحدث الانغراس خارج الرحم أحياناً مما يؤدي إلى **الحمل خارج الرحم extrauterine pregnancy** أو **الحمل المُنتبذ ectopic pregnancy**. قد يحدث الحمل المُنتبذ في أي مكان من جوف البطن أو في المبيض أو في البوق (الأنبوب الرحمي) (الشكل 8.3). ومع ذلك تحدث 95% من حالات الحمل المُنتبَذ في البوق (قناة فالوب) ويكون معظمها في القمع (الأمبولّة) ampulla (الشكل 9.3). أما في جوف البطن، فغالباً ما تلتصق الكيسة

الأريمية بالصفاق المُبطِّن **للجوف المستقيمي الرحمي** rectouterine cavity أو ما يعرف **بجيبة دوغلاس** Douglas' pouch (الشكل 10.3). قد تلتصق الكيسة الأريمية أيضا بالغطاء الصفاقي peritoneal covering للسبيل المعوي أو بالثرب omentum. وقد تنمو الكيسة الأريمية في المبيض بالذات أحياناً مما يؤدي إلى حمل مبيضي ابتدائي. وفي أغلب حالات الحمل المُنتبَذ، تموت المضغة في الشهر الثانـــي للحمل، مسبّبةً نزفاً شديداً وألماً بطنياً عند الأم.

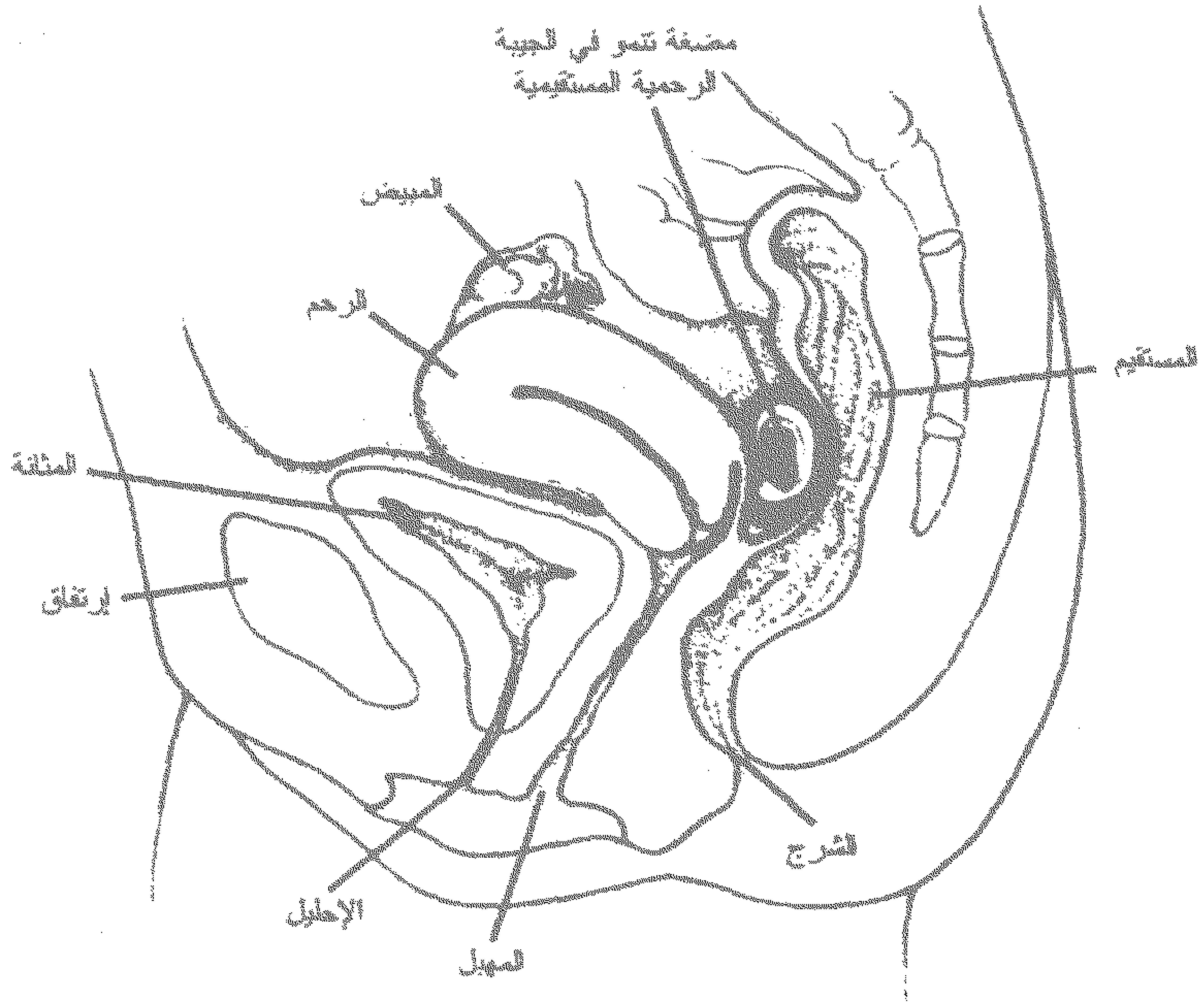


الشكل 9.3: الحمل البوقي. عمر المضغة شهران تقريباً وهي على وشك الخروج عَبْرَ تمزق في جدار البوق.

والكيسات الأُريمية الشاذة Abnormal blastocysts شائعة الحدوث، فعلى سبيل المثال، في سلسلة من (26) كيسة أُريمية منغرسة أُزيلت من أفراد ذوي خصوبة طبيعية وكان عمر الحمل يراوح ما بين 7.5-17 يوماً، كانت هناك (9) حالات شاذة (34.6%)، وبعضها كان مُكوّنا من مخلى syncytium فقط، بينما أظهر بعضها الآخر درجات متفاوتة من نقص تنسّج الأرومة الغاذية trophoblastic hypoplasia. كانت الأرومة المضغية غير موجودة في حالتين، بينما أظهر القرص الإنتاشي توجُّهاً غير طبيعي في حالات أخرى.

يبدو أن أغلب الكيسات الأريمية الشاذة لا تُظهر أي أعراض للحمل لأنها تكون دون مستوى تَكوُّن الجسم الأصفر واستمراره. وربما تُجهضُ هذه المُضغ مع الحيض التالي ولذلك

لا يُعلم بحصول الحمل. ولكن قد تنمو الأرومة الغاذية وتصنع أغشية مشيمائية في بعض الحالات على الرغم من شُح، أي نسيج مضغي أو عدم وجوده. وتعرف مثل هذه الحالات **بالرحـــى العُدارية hydatidiform mole**. تفرز الأرحاء مستويات عاليةً من هرمون موجّهة الغدد التناسلية المشيمائية (hCG) وقد تُنتجُ أوراماً حميدةً أو خبيثة (**الرحى الغزوية invasive mole**، **السرطانة المشيمائية chorioncarcinoma**).



الشكل 10.3: مقطع ناصف في المثانة والرحم والمستقيم يظهر حملاً بطنياً في الجيبة الرحمية المستقيمية (جيبة دوغلاس)

أظهرت التحاليل الجينية للرحى العدارية أن طلائع النوى الذكرية والأُنثوية pronuclei قد تكونان متكافئتين جينياً على الرغم من ذلك، إلا أنهما قد تختلفان وظيفياً. ولقد استُخلص ذلك من أنه على الرغم من حقيقة ضعفانية diploid خلايا الرحى، إلا أن كل مُجَينها أبوي paternal genome. معظم الأرحاء من تخصيب خلية بيضية لا نواة لها، يليها ازدواج الصبغيات الذكرية كيّ تحافظ على العدد الضعفانـــي. وتوحي هذه الحقيقة أيضاً بأن الصبغيات الأبوية تُنظِّمُ أغلب نمو الأرومة الغاذية، إذ إن أنسجة الرحى تتمايز حتـــى في

حال غياب طليعة النواة الأنثوية.

وجرى التوصل إلى أمثلة أخرى عن الاختلاف الوظيفي بين الجينيات الأمومية والأبوية عبر الملاحظة بأن بعض الأمراض الجينية تعتمد على ما إذا كان الجين المصاب أو المفقود قد وُرِّثَ من الأب أو من الأم. ومثال ذلك، إذا جرى توريث الخَبن deletion الذي يحدث في الصبغي (15) عن طريق الأب فإنه يؤدي إلي متلازمة برادر – ويللي، إما إذا جرى توريث الخبن نفسه عن طريق الأم فإنه يؤدّي إلى متلازمة أنغلمان. وهذه الظاهرة والتـي فيها تحوير و(أو) تعبير مختلف للأليلات المتماثلة أو المناطق الصبغية، إعتماداً على أنه من أيّ الأبوين إشتُقّتْ المادة الجينية، تعرف باسم **التبصُّم الجينـي genomic imprinting**. يشمل التبصُّم الصبغيات الجسديةautosomes والجنسية sex chromosomes (في كل إناث الثدييات، يكون هنالك صبغي (X) واحد مُعطّل في الخلايا الجسدية ليكوّن **الجسم إيجابـي الكروماتين [جسم بار Barr body]**) ويُعَدّلُ بتمثيل methylation الحمض الريبـي النووي المنـزوع الأوكسجين (DNA). إن بعض الأمراض مثل رقص هينتنغتون Hungtington's chorea والوُرام الليفي العصبـي neurofibromatosis والاضطرابات السرطانية العائلية (أورام ويلم Wilm's وورم الأرومة الشبكية العائلي familial retinoblastoma) وحثل التأتّر العضلي myotonic dystrophy (تشنج العضل التوتري) تشمل التبصُّم أيضاً. إن متلازمة الصبغي (X) الهشFragile X syndrome وهي من أهمّ الأسباب المؤدية للتخلف العقلي الوراثي قد تكون مثلاً آخر لحالة تعتمد على التبصُّم (راجع الفصل الأول).

كثيراً ما يحدث فشل إنجابـي reproductive failure قبل الانغراس أو بعده. حتـى في بعض النساء الخصيبات وفي الظروف المثالية للحمل نجد أن 15% من الخلايا البيضية لا تُخصّب، وأن 10%-15% تبدأ في التشطّر لكنها تفشل في أن تنغرس، وأن من أصل 75%-70% التـي تنغرس، يبقى فقط 58% حتـى الأسبوع الثانـي، وأن 16% منها تكون شاذّة. لذلك، عند غياب أول حيض متوقّع، تبقى survive فقط 42% من البيوض المُعرّضة للنطاف. ومن بين هذه النسبة المئوية، هنالك عدد يُجهض في الأسابيع التالية وعدد آخر يكون شاذاً عند الولادة.

ملخّص Summary

تكون الكيسة الأريمية منغرسة جزئياً في سَدَى بطانة الرحم في بداية الأسبوع الثانـــي. وتـــتميز **الأرومة الغاذية** إلى طبقتين هما: (أ) طبقة داخلية نشطة تكاثرياً هي **الأرومة الغاذية الخلوية cytotrophoblast**، و(ب) طبقة خارجية، أي **الأرومة الغاذية المخلوية syncytiotrophoblast** والتـــي تأتَكِلُ أنسجة الأم (الشكل1.3). تتشكّل في اليوم التاسع الجوبات الأمومية في الأرومة الغاذية المخلوية التـــي تأتكل الجيبانياتِ الأموميةَ فيما بعد، ثم يدخل دم الأم إلى الشبكة الجوبية، وتبدأ بنهاية الأسبوع الثانـــي الدورة الرحمية المشيمية البدائية primitive **uteroplacental circulation** (الشكل 6.3). تُكوِّن الأرومةُ الغاذية الخلوية في هذه الفترة، أعمدةً من الخلايا تتغلغل في السَدَى وتُحيط بها. هذه الأعمدة هي **الزغابات الإبتدائية primary villi**. وتكون الكيسة الأريمية بنهاية الأسبوع الثانـــي قد انغرست تماماً ويكون الغشاء المخاطي للرحم قد التأم (الشكل 6.3).

تتميز في هذا الوقت **الكتلة الخلوية الداخلية inner cell mass** أو **الأرومة المضغية** embryoblast إلى: (أ) خلايا الأديم الظاهر epiblast، (ب) أديم باطن hypoblast واللتان تكونان **قرصاً ثنائي الصفيحة bilaminar disc** (الشكل 1.3). أما خلايا الأديم الظاهر فتنتج الأرومات السلوية والتـــي تبطن الجوف السلوي أعلى طبقة الأديم الظاهر. تتّصل خلايا الأديم الباطن endoderm مع الغشاء خارج الجوف العام، وتحيطان معاً **بكيس المح البدائي primitive yolk sac** (الشكل 4.3). يملأ الأديم المتوسط خارج المضغة الحيّزَ بين الأرومة الغاذية والسلى والغشاء خارج الجوف العام من الداخل بنهاية الأسبوع الثانـــي. عندما تتكون الفراغات في هذا النسيج، فإن الجوف العام خارج المضغة أو الجوف المشيمائي يتكوّن (الشكل 6.3). أما الأديم المتوسط خارج المضغة الذي يبطّن الأرومة الغاذية الخلوية والسلى فهو **الأديم الجسمي الجنبوي المتوسط خارج المضغة extraembryonic somatopleuric mesoderm**، أمّا البطانة التـــي تحيط بالكيس المحي فهي **الأديم الحشوي الجنبوي المتوسط خارج المضغة extraembryonic splanchopleuric mesoderm** (الشكل 6.3).

يعرف الأسبوع الثانـــي للحمل بأسبوع الثنائيات إذ تتميز الأرومة الغاذية إلى طبقتين

هما: الأرومة الغاذية الخلوية والأرومة الغاذية المخلوية. تكوِّن الأرومة المضغية طبقتين، هما الأديم الظاهر والأديم الباطن. ينشق الأديم المتوسط خارج المضغة إلى طبقتين هما: الجنبة الجسدية somatopleure والجنبة الحشوية splanchopleure. كما يتكون تجويفان هما: الجوف السلوي والكيس المحي. يبدأ الانغراس في نهاية الأسبوع الأول. تغزو خلايا الأرومة الغاذية الظهارة وما تحتها من سَدَى بطانة الرحم بمساعدة الأنزيمات الحالّة للبروتين. قد يحدث الإنغراس أيضاً خارج الرحم، كما في الجيبة المستقيمية الرحمية rectouterine pouch أو في المساريق أو في قناة الرحم (البوق) أو في المبيض (الحمل المُنتَبَذ).

مشاكل للحل

1. *يُعرفُ الأسبوع الثانـــي للحمل بأسبوع الثنائيات، ما هي البنيات التـــي تتكون وتدعم هذه العبارة؟*
2. *أثناء الانغراس، تغزو الأرومة الغاذية نسيجَ الأم، ولأنها تحتوي 50% من جينات الأب تقريباً، فإنها تعدُّ جسماً غريباً، لماذا لا يُلفظ محصول الحمل نتيجةً لاستجابة أنظمة الأُم المناعية؟*
3. *إمرأة تعتقد بأنها حامل، تشكو من وذمة ونزف مهبلي. أوضحَ الفحصُ وجود تركيز بلازمي عالٍ لموجّهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG)، ونسيجٍ مشيميٍ، لكن لا دليلَ على وجود مضغة. كيف تفسر هذا الوضع؟*
4. *إمرأة شابة غاب حيضها دورتين، تعانـــي من ألم شديد في البطن. ما هو التشخيص البدئي المحتمل، وكيف يمكنك إثباته؟*

قراءات مقترحة

Aplin JD: Implantation, trophoblast differentiation and hemochorial placentation: mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Sci* 99:681, 1991.

Bianchi DW, Wilkins-Haug LE, Enders AC, Hay ED: Origin of extraembryonic mesoderm in experimental animals: relevance to chorionic mosaicism in humans. *Am J Med Genet* 46:542, 1993.

Cattanack BM, Beechey CV: Autosomal and X-chromosome imprinting. *Dev Suppl* 63, 1990.

Enders AC, King BF: Formation and differentiation of extraembryonic mesoderm in the Rhesus monkey. *Am J Anat* 181:327, 1988.

Enders AC, King BF: Development of the human yolk sac. *In* Nogales FF (ed): *The Human Yolk Sac and Yolk Sac Tumors.* Berlin, Springer Verlag, 1993.

Enders AC, Schlafke S, Hendrickx A: Differentiation of the embryonic disc, amnion, and yolk sac in the rhesus monkey. *Am J Anat* 177:161, 1986.

Hertig AT, Rock J, Adams EC: A description of 34 human ova within the first 17 days of development. *Am J Anat* 98:435, 1956.

Holliday R: Genomic imprinting and allelic exclusion. *Dev Suppl* 125, 1990.

McMaster MT, et al: Human placental HLA-G expression is restricted to differentiated cytotrophoblasts. *J Immunol* 154:3771, 1995.

Monk M, Grant M: Preferential X-chromosome inactivation, DNA methylation and imprinting. *Dev Suppl* 55, 1990.

Roth I, et al: Human placental cytotrophoblasts produce the immunosuppressive cytokine interleukin 10. *J Exp Med* 184:539, 1996.

Rubin GL: Ectopic pregnancy in the United States: 1970 through 1978. *JAMA* 249:1725, 1983.

الفصـــل الرابـــع

الأسبوع الثالث للنماء: القرص الإنتاشي الثلاثي الصفيحة

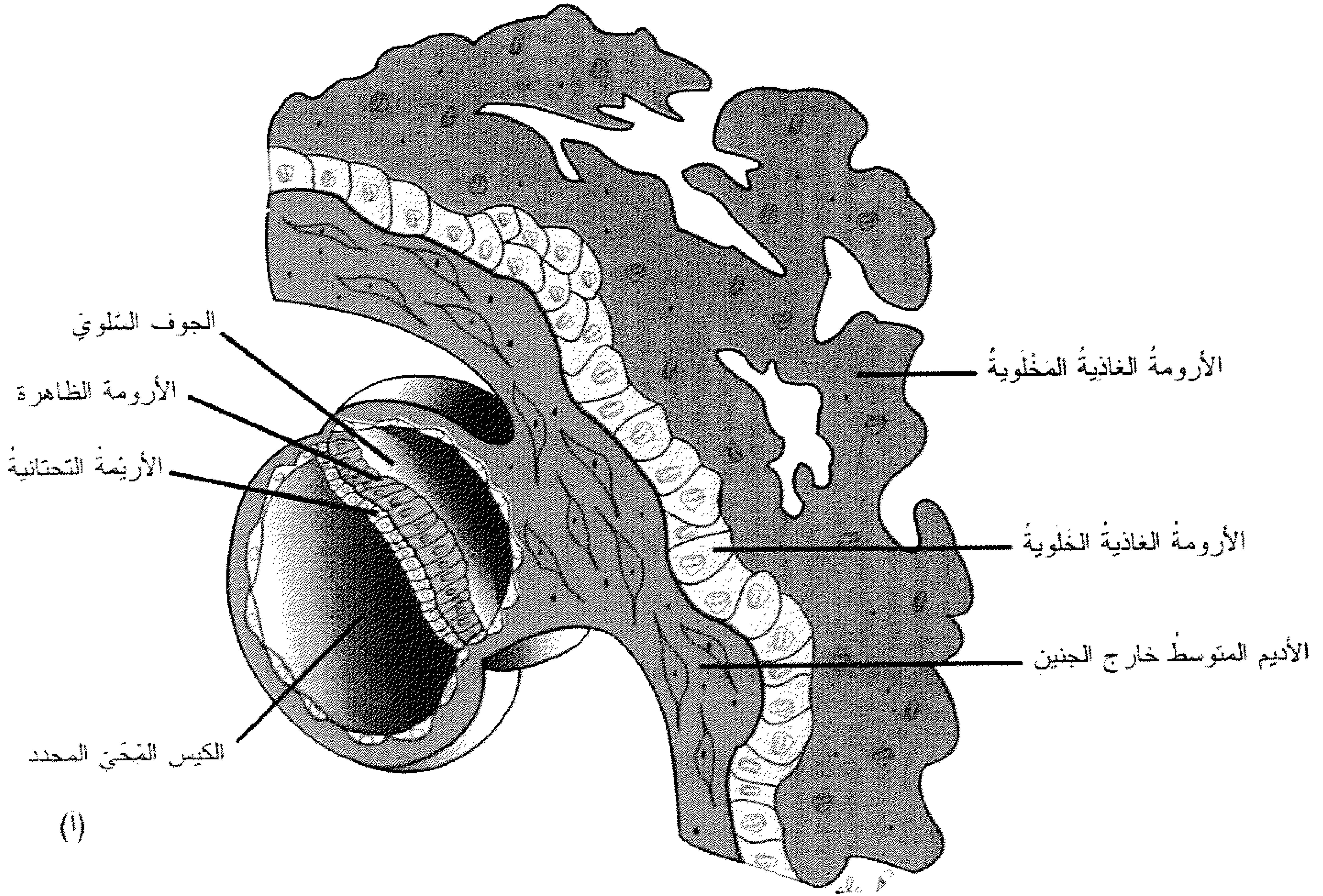
Third Week of Development: Trilaminar Germ Disc

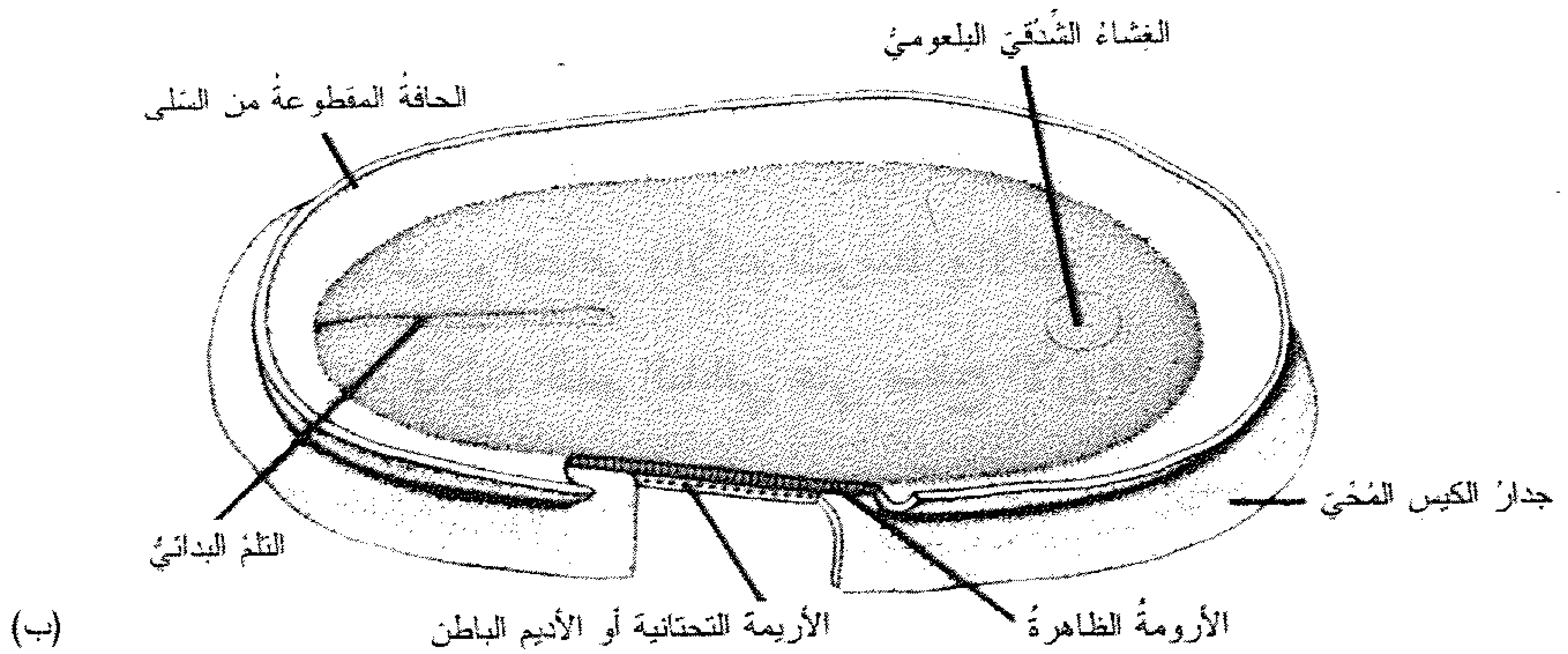
تَكَوُنُ المُعيدة: تكوُّن الأديم المتوسط والأديم الباطن الجنيني

Gastrulation: Formation of Embryonic Mesoderm and Endoderm

يحدث أهم حدث وصفي أثناء الأسبوع الثالث من الحمل ويتجلى **بتَكَوُّنُ المُعَيْدَةِ**، وهذه العملية هي التي تُوَطِّدُ جميع الطبقات الإنتاشية الثلاثة في الجنين (الأديم الظاهر والأديم المتوسط والأديم الباطن). ويبدأ تشكل المُعَيْدَة مع تَكَوُّن **التَلَم البدائي** على **سطح الأرومة** الظاهرة (الشكل1.4، 3.4 آ) ويبدأ ظهور هذا التلم في البداية على نحو غير واضح وصعب التمييز (الشكل1.4) ولكن يمكن أن يظهر بين اليومين 15-16 من الحياة الجنينية بوضوح كتلم ضيق مع تبارز خفيف على جانبي التلم (الشكل 2.4) ، وتتألف النهاية الرأسية من التلم، العقدة البدائية من منطقة مرتفعة بدرجة خفيفة وتحيط **بالوَهْدَةِ البدائية** (الشكل3.4) . وتهاجر خلايا **الأرومة الظاهرة** باتجاه **التلم البدائي** (الشكل3.4) ، وعندما تصل إلى منطقة

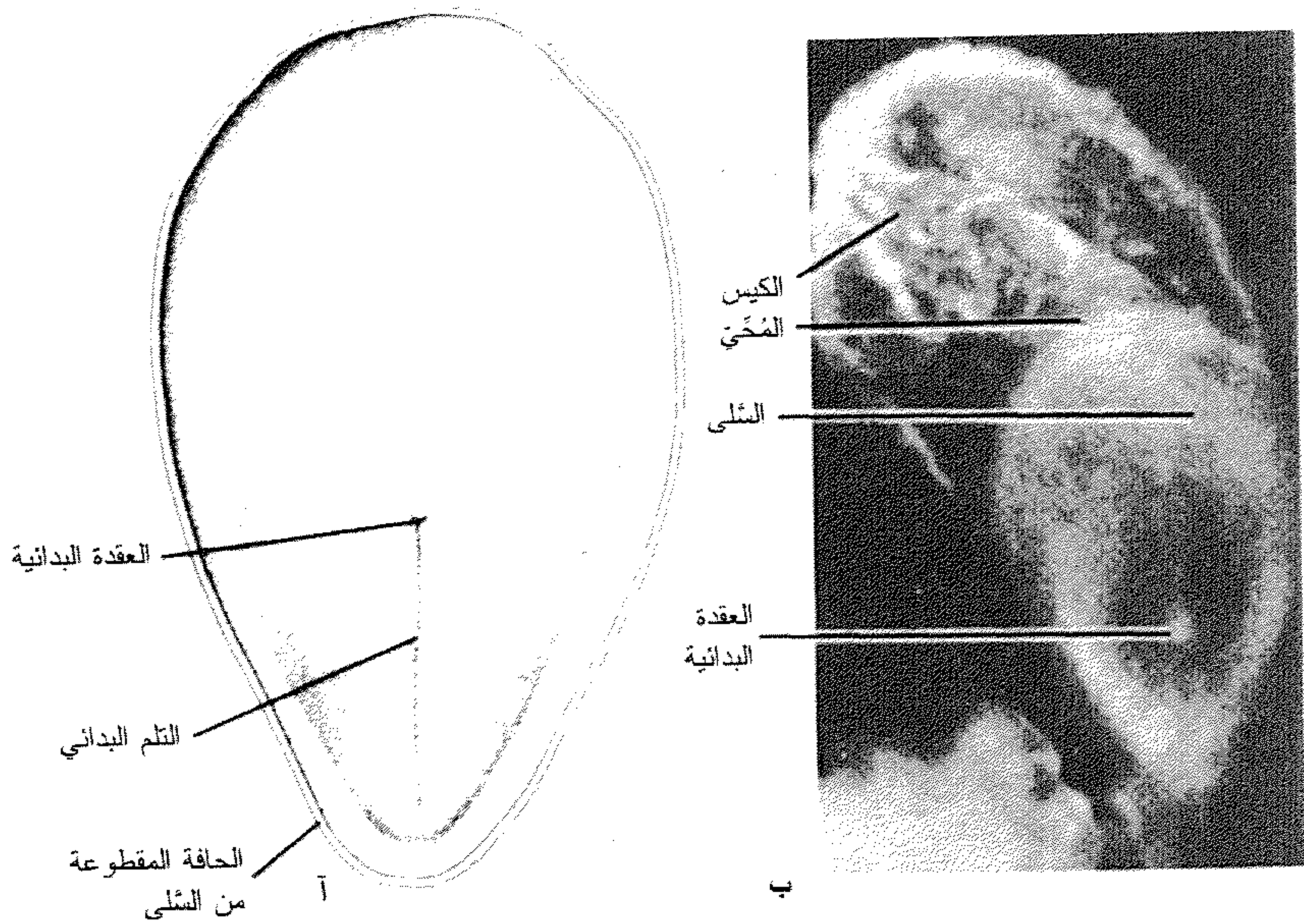
التلم تصبح بشكل القارورة، وتنفصل عن طبقة الأرومة الظاهرة وتنـــزلق تحتها (الشكل 3.4ب) وتعرف هذه الحركة المتجهة باتجاه الداخل باسم "**الانغلاف**"، وحالما تنغلف الخلايا يزيح بعضها **الأُرَيْمةَ التحتانية** مكوِّنَةً الأدم الباطن الجنينـــي.ويمتد بعضها بين طبقة **الأرومة**





الشكل 1.4: آ. موضع الانغراس في نهاية الأسبوع الثانـــي. **ب**. تمثيل منظر عام للقرص الإنتاشي في نهاية الأسبوع الثانـــي من التطور. ولقد فُتِحَ الجوف السَّلَويّ ليسمح بمشاهدة الجانب الظهري من الأرومة الظاهرة، وتتماس الأرومة الظاهرة والأُرَيْمَة التحتانية مع بعضهما، ويشكل التلم البدائي تلماً ضحلاً في المنطقة الذَّنَبِيَّة من الجنين.

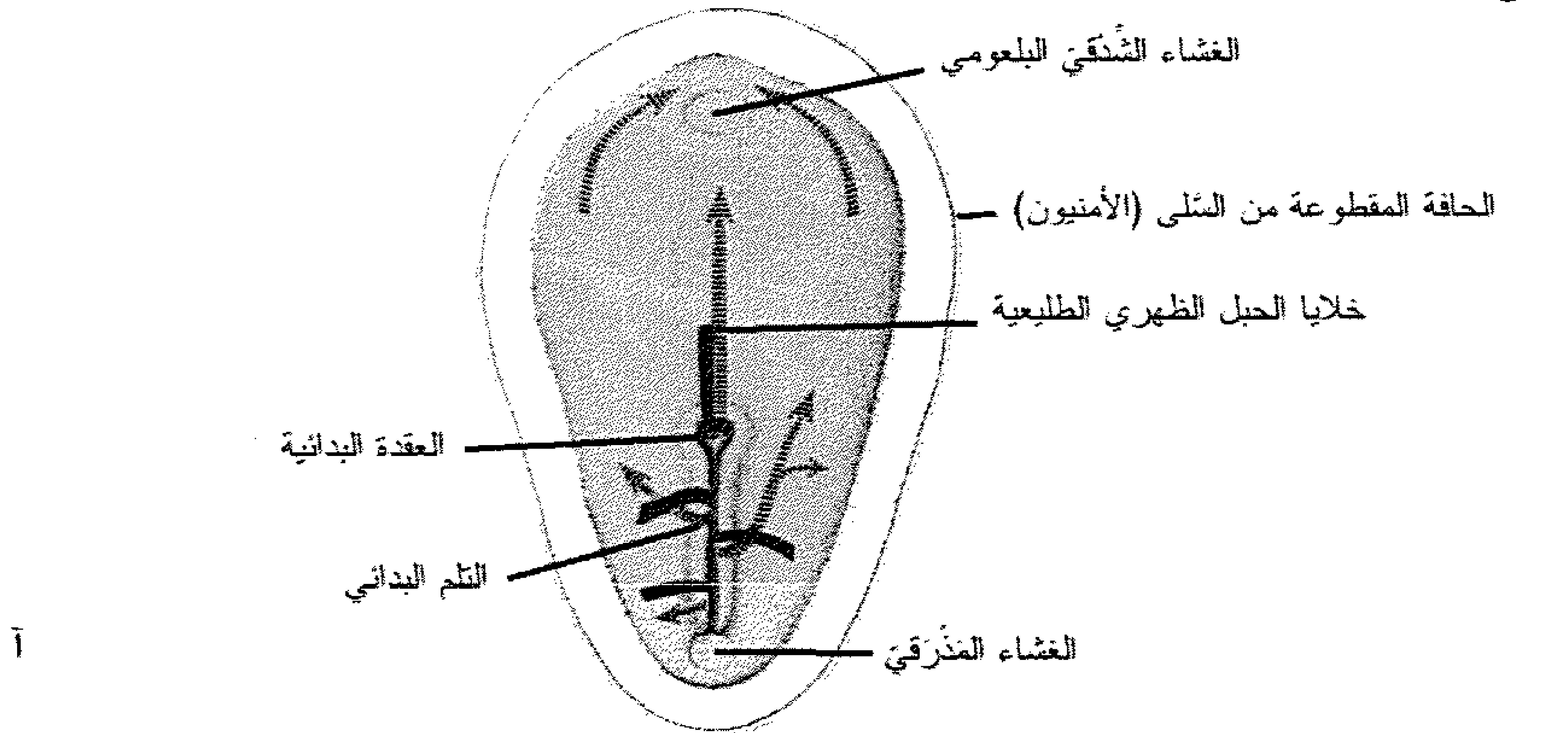
الظاهرة والأديم الباطن الذي تخلَّق حديثاً ليشكِّلَ **الأديم المتوسط**. وتشكل الخلايا التـــي تبقى في طبقة **الأرومة الظاهرة** طبقةَ الأديم الظاهر. وهكذا نجد من خلال تشكل المَعْيَدَة أنَّ **طبقة الأرومة الظاهرة هي مصدر جميع الطبقات الإنتاشية** (الشكل 3.4 ب) وأنَّ خلايا هذه الطبقات الثلاث تشكل جميع النسج والأعضاء في الجنين.

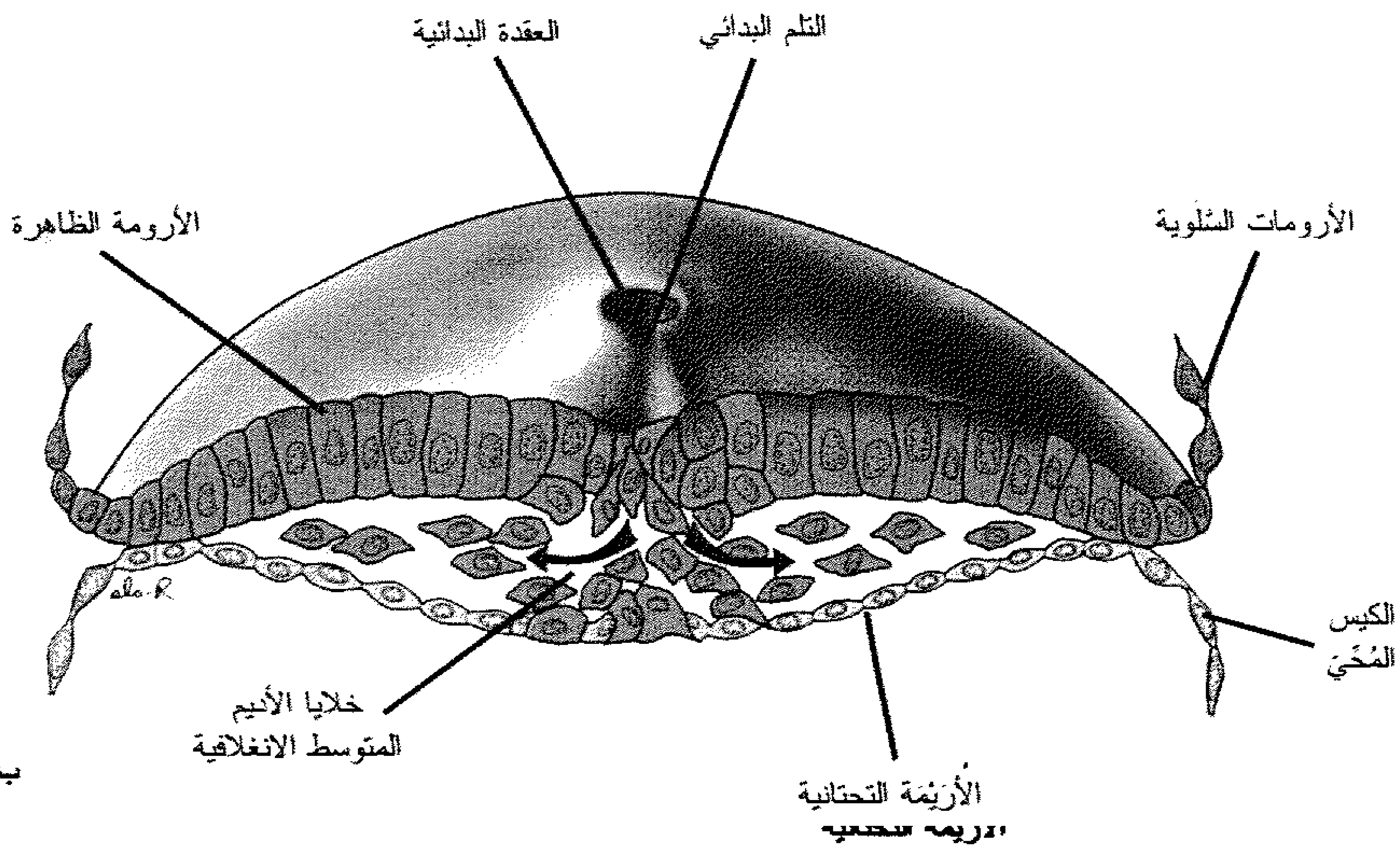


الشكل 2.4: آ. منظر ظهري لجنين في اليوم 18 من عمره. ويأخذ الجنين منظر الكمثرى ويظهر عليه التلم البدائي Primitive streak والعقدة في نهايتها الذَّنَبيَّة. **ب**. صورة ضوئية بمنظر ظهري لجنين بشري في اليوم 18 من عمره، لاحظ العقدة البدائية والقُردود Notochord الذي يمتد رأسياً. ويظهر الكيس المُحِّيّ yolkcac بمنظر مرقَّش. ويبلغ طول الجنين 1.25 مم ويبلغ أقصى عرض فيه 0.68 مم.

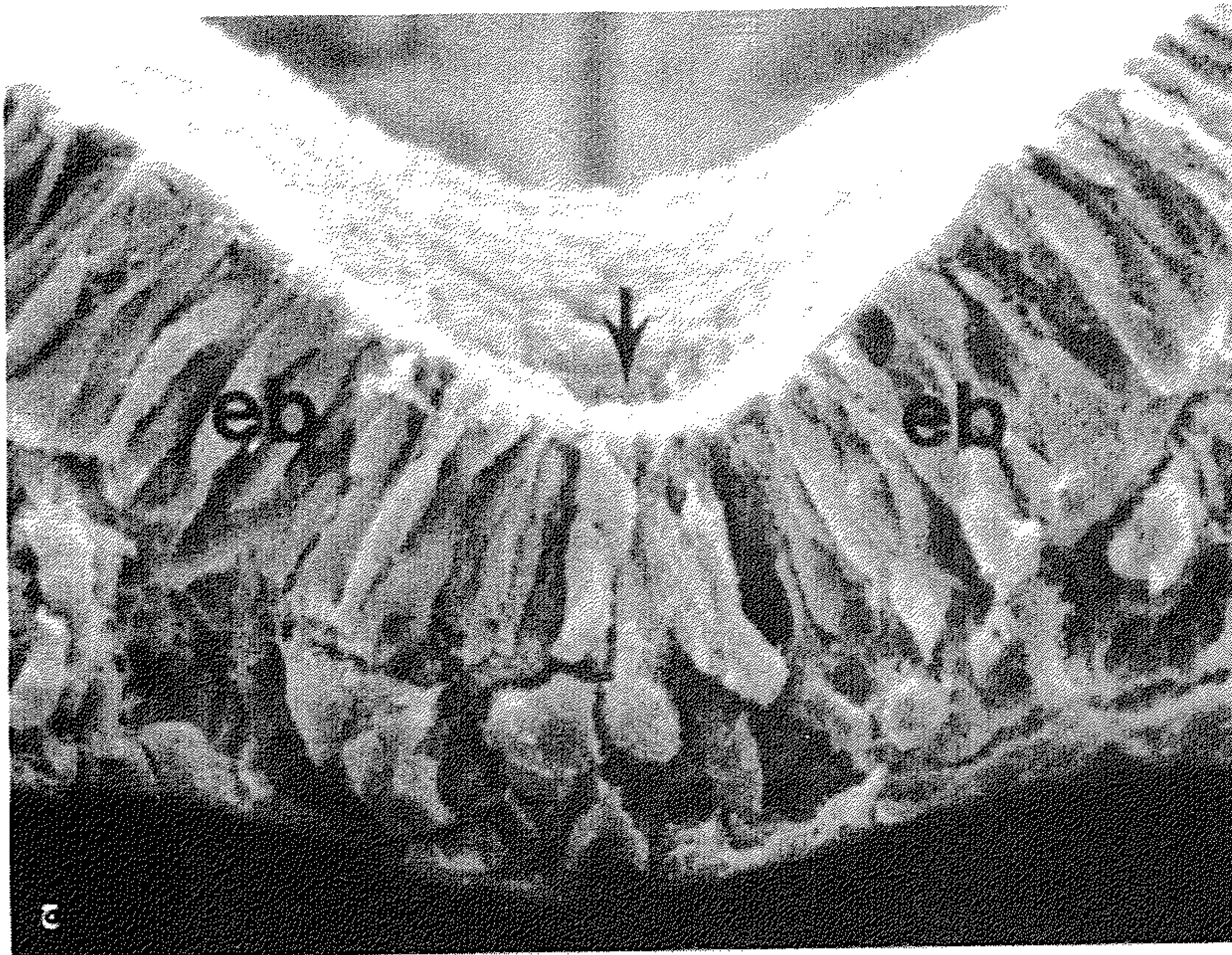
تتحرك الخلايا بازدياد بين طبقتـــي الأرومة الظاهرة **والأُرَيْمَة التحتانية** وتبدأ بالانتشار جانبياً ورأسياً (الشكل 3.4)، تهاجر بصورة عامة خلف الهامش القرصي وتوطد التماس مع الأديم المتوسط خارج الجنين مغطيةً الكيس المُحِّيّ والسَّلى (الأمنيون). وفي الاتجاه الرأسي تجتاز في كل جانب **الصفيحة الحبلية الطليعية**. وتتكوَّنُ الصفيحة الحبلية الطليعية بذاتها بين ذروة القُردود **والغشاء البلعومي الشِّدْقيّ**، وتُشْتَقُّ من بعض الخلايا الأولى التـــي هاجرت عبر العقدة في الاتجاه الرأسي. وأخيراً ستكُون هذه الصفيحة الحبلية الطليعية هامة لتحرض على تشكل الدماغ الأمامي (الشكل 3.4آ و4.4ب)، ويتألف الغشاء الشِّدْقيّ البلعومي في

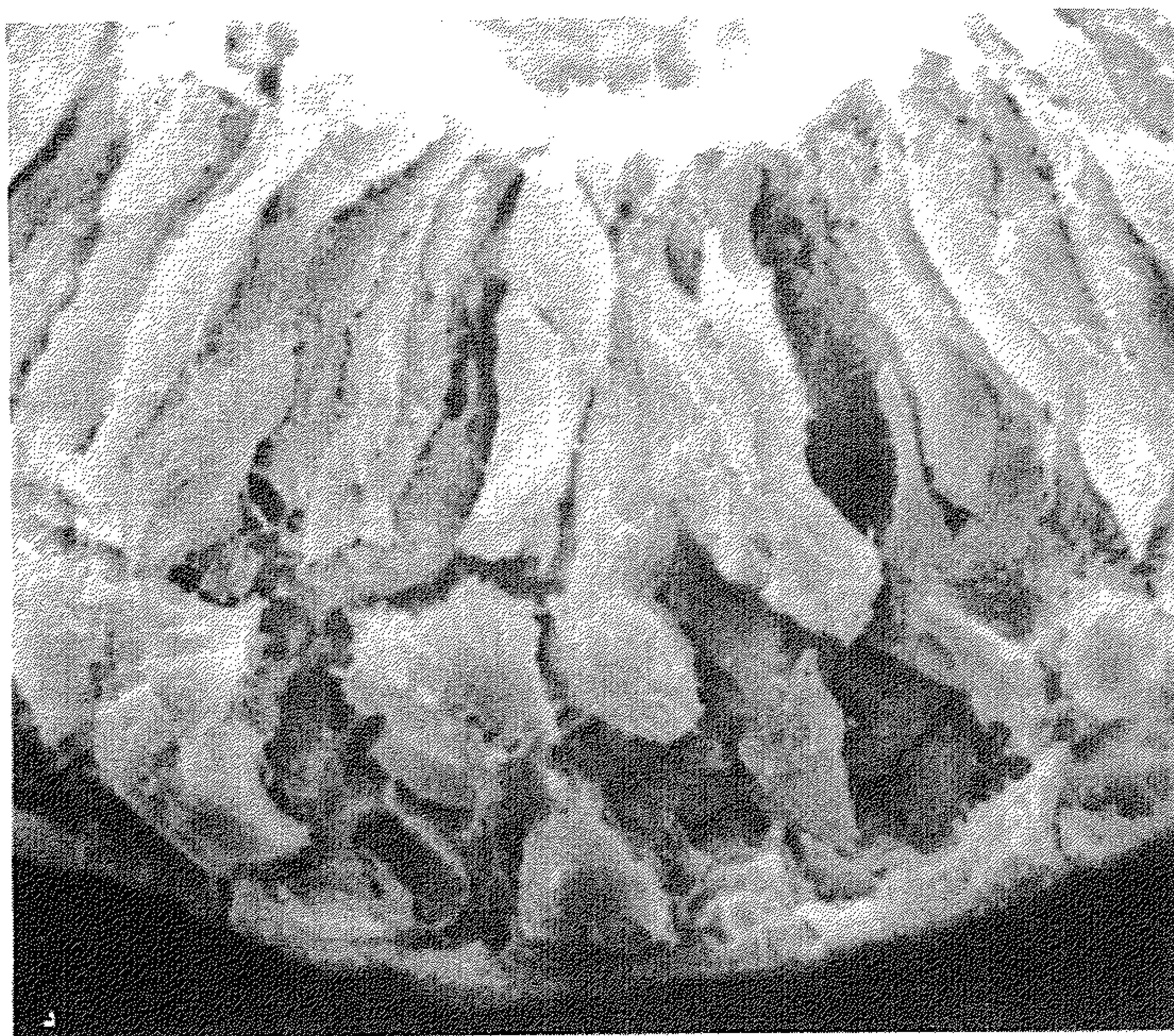
منطقة القرص الرأسية من منطقة صغيرة من خلايا الأدم الظاهر والأدم الباطن التـــي تلتصق بشدة وتمثل الفتحة المستقبلية للجوف الفموي.





الشكل 3.4: آ. الجانب الظهري من القرص الإنتاشي منذ اليوم 16 من عمر الجنين، يبين حركة الخلايا السطحية للأرومة الظاهرة (الخطوط السوداء القائمة) خلال التلم البدائي والعقدة، ثم الهجرة اللاحقة للخلايا بين طبقتـــي الأُرَيْمَة التحتانية والأرومة الظاهرة (الخطوط المتقطعة). **ب**. مقطع مستعرض عبر المنطقة الرأسية للتلم في اليوم 15 من عمْر الجنين يظهر انغلاف خلايا الأرومة الظاهرة. وإنّ الخلايا الأولى التـــي تتجه للداخل تحل محل الأُرَيْمَة التحتانية لتشكيل الأدم الباطن النهائي. وحالما تتوطد طبقة الأدم الباطن تتجه الخلايا المنغلفة للداخل لتشكيل الأدم المتوسط. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية عبر التلم البدائي لجنين الفأر تظهر هجرة الخلايا الأرومية الظاهرة (eb) وتظهر منطقة العقدة كوهدة ضحلة (*السهم*). **د**. تكبير أعلى من تكبير المنظر ج.





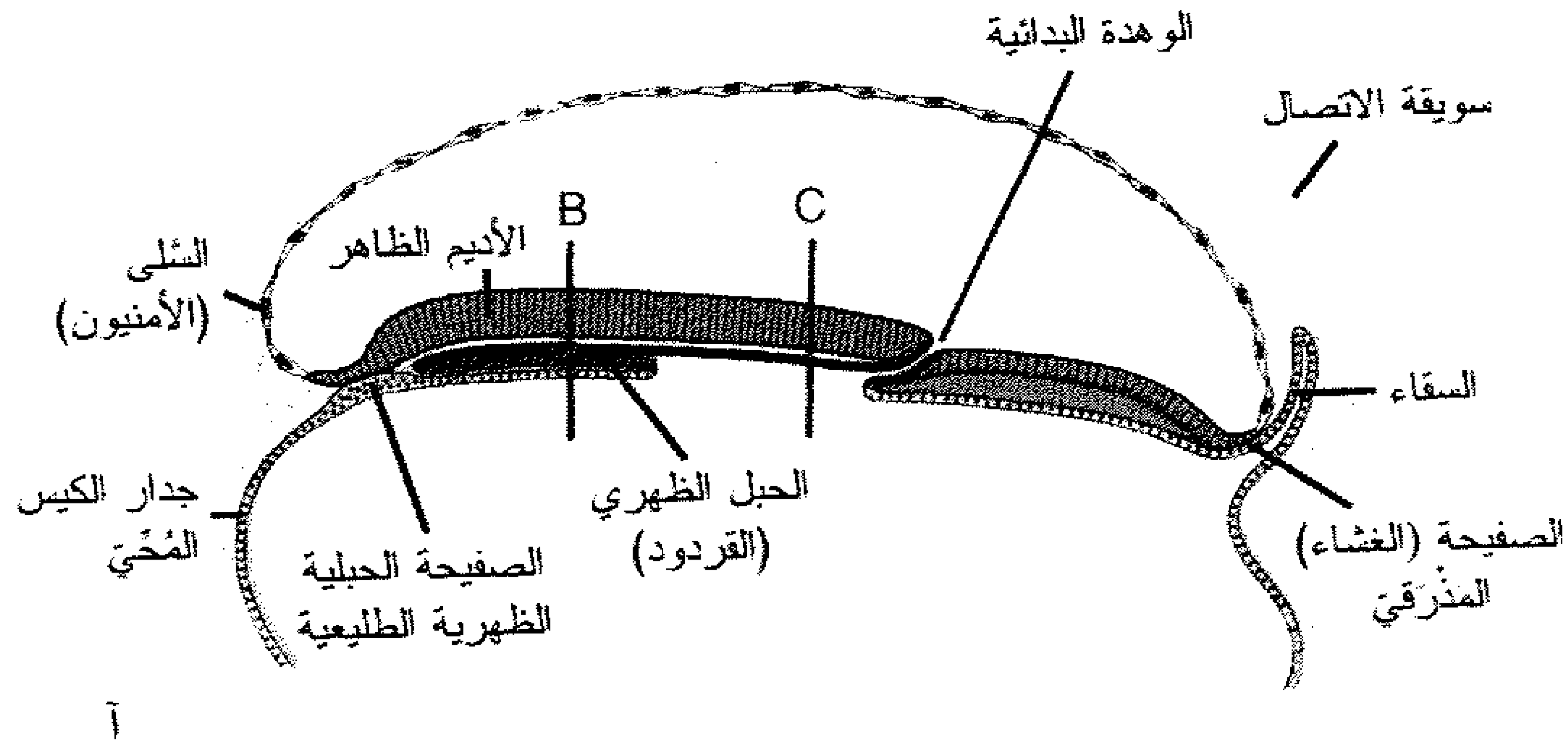
الشكل 4.3: متابعة

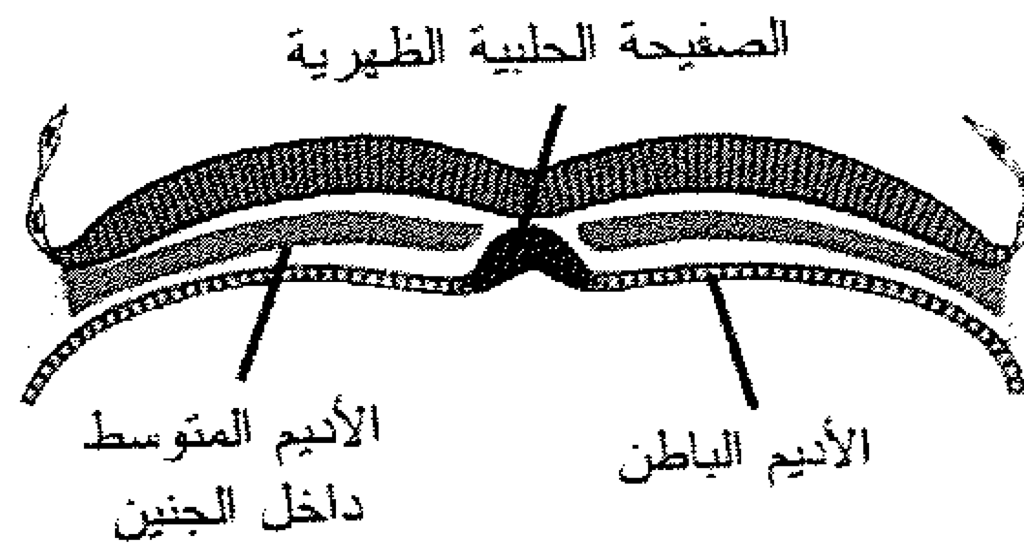
تَكَونُ الحبلِ الظهريّ (القُردود) Formation of the Notochord

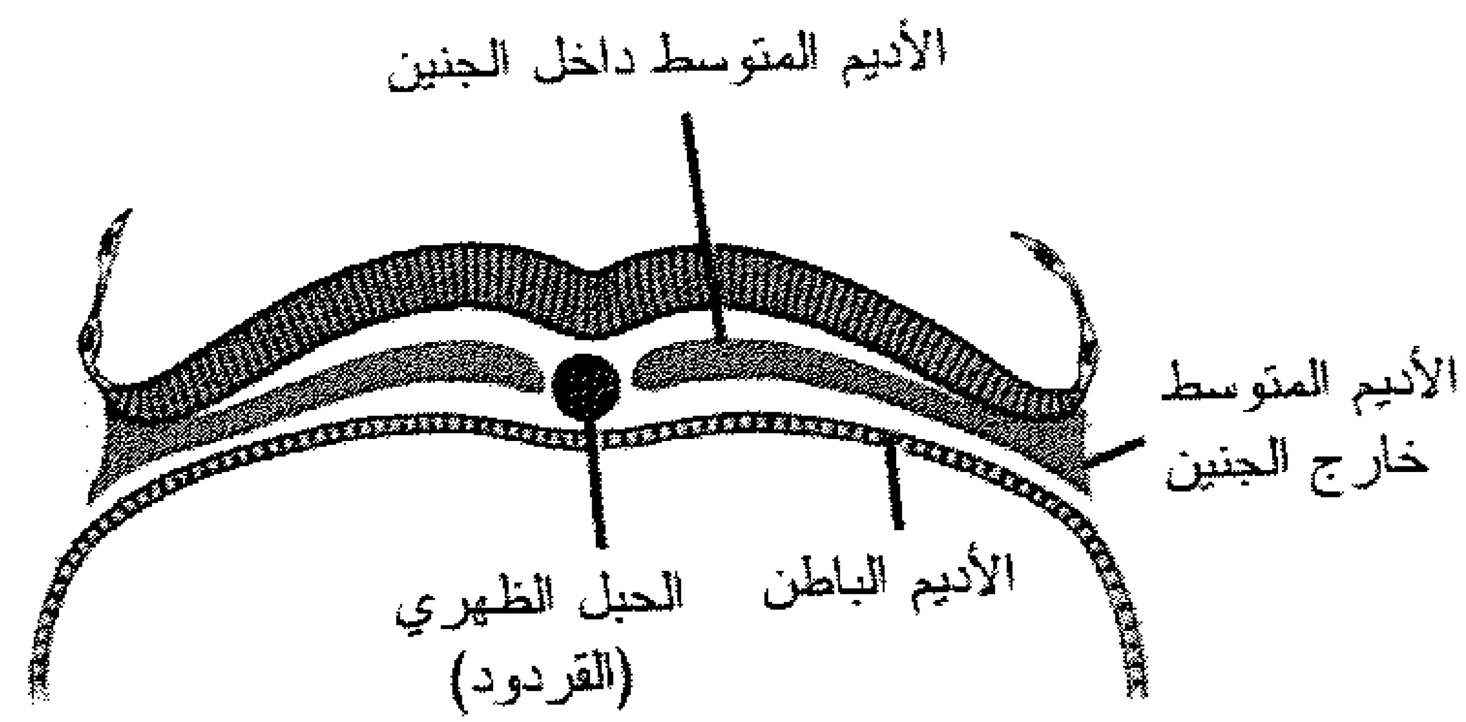
تنغلفُ الخلايا الحبلية الظهرية الطليعية في الوهدة البدائية وتتحرك إلى الأمام رأسياً حتـــى تصل إلى **الصفيحة الحبلية الطليعية** (الشكل 4.4)، وتصبح الخلايا القردودية الطليعية مُقْحمةً في الأُرَيْمَة التحتانية. ولذا يحتوي الخط المتوسط لفترة قصيرة على طبقتين من الخلايا تشكل الصفيحة الحبلية الظهرية (القردودية) (الشكل 4.4ب وج). وتحل خلايا الأديم الباطن محل الأُرَيْمَة التحتانية التـــي تغزوها في التلم. وتتكاثر خلايا الصفيحة القردودية وتنفصل عن الأديم الباطن، وتشكل عندئذ حبلاً صلباً من الخلايا يسمى **الحبل الظهري النهائي** (الشكل 4.4د وهـــ) والذي يستبطن الأنبوب العصبـــي ويخدم كقاعدة للهيكل المحوري.

تتشكل النهاية الرأسية أولاً بسبب تطاول القردود بطريقة ديناميكية، ثم تضاف المناطق الذَّنَبِيَّة بحيث يتّخذ التلم البدائي موضعاً أقرب إلى الذنب. ويمتد الحبل الظهري والخلايا الحبلية الظهرية الطليعية رأسياً باتجاه الصفيحة الحبلية الطليعية وهي منطقة متاخمة وذنبيةٌ بالنسبة للغشاء الشدقي البلعومي)، وذنبياً بالنسبة للوهدة البدائية. وفي النقطة التـــي تشكل فيها الوهدة انخسافاً في الأرومة الظاهرة تتصل القناة العصبية المعوية آنيًّا بالجوف السَّلَويّ وجوف الكيس المُحِّيّ (الشكل 4.4آ).

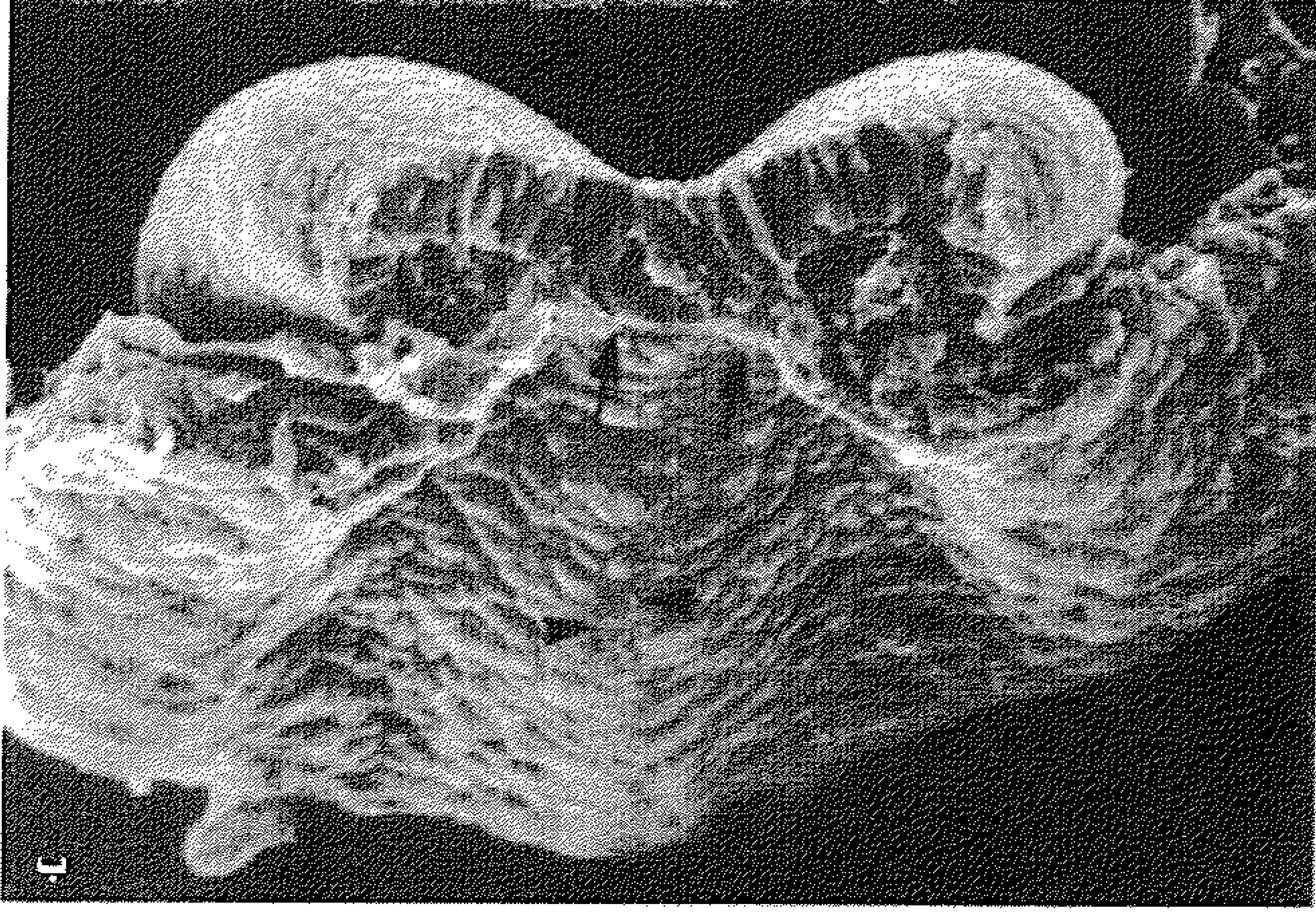
يتشكل **الغشاءُ المَذْرَقيُّ** في النهاية الذَّنَبِيَّة من القرص الجنينـــي (الشكل 3.4آ)، ويتألف هذا الغشاء الذي يشبه الغشاء الشِّدْقيّ البلعومي بتركيبه من خلايا الأديم الظاهر والباطن الملتصقة بشدة من دون وجود أديم متوسط مستعرض بينهما. وعندما يظهر الغشاء المَذْرَقيّ يشكل الجدار الخلفي من الكيس المُحِّيّ انغلافاً صغيراً يمتد إلى **سويقة الاتصال**. ويظهر هذا الانغلافُ - الانغلاف السقائي المعوي أو السقاء - في حوالي اليوم 16 من التطور (الشكل 4.4آ) مع أنه في بعض الفقاريات الدنيا، يخدم هذا الانغلاف (السقاء) كخزان للمنتجات التـــي يطرحها الجهاز البولي. فإنه يبقى عند البشر رديميًّا لكنه قد يسهم في حدوث الشذوذات المتعلقة بتطور المثانة (انظر الفصل 14).

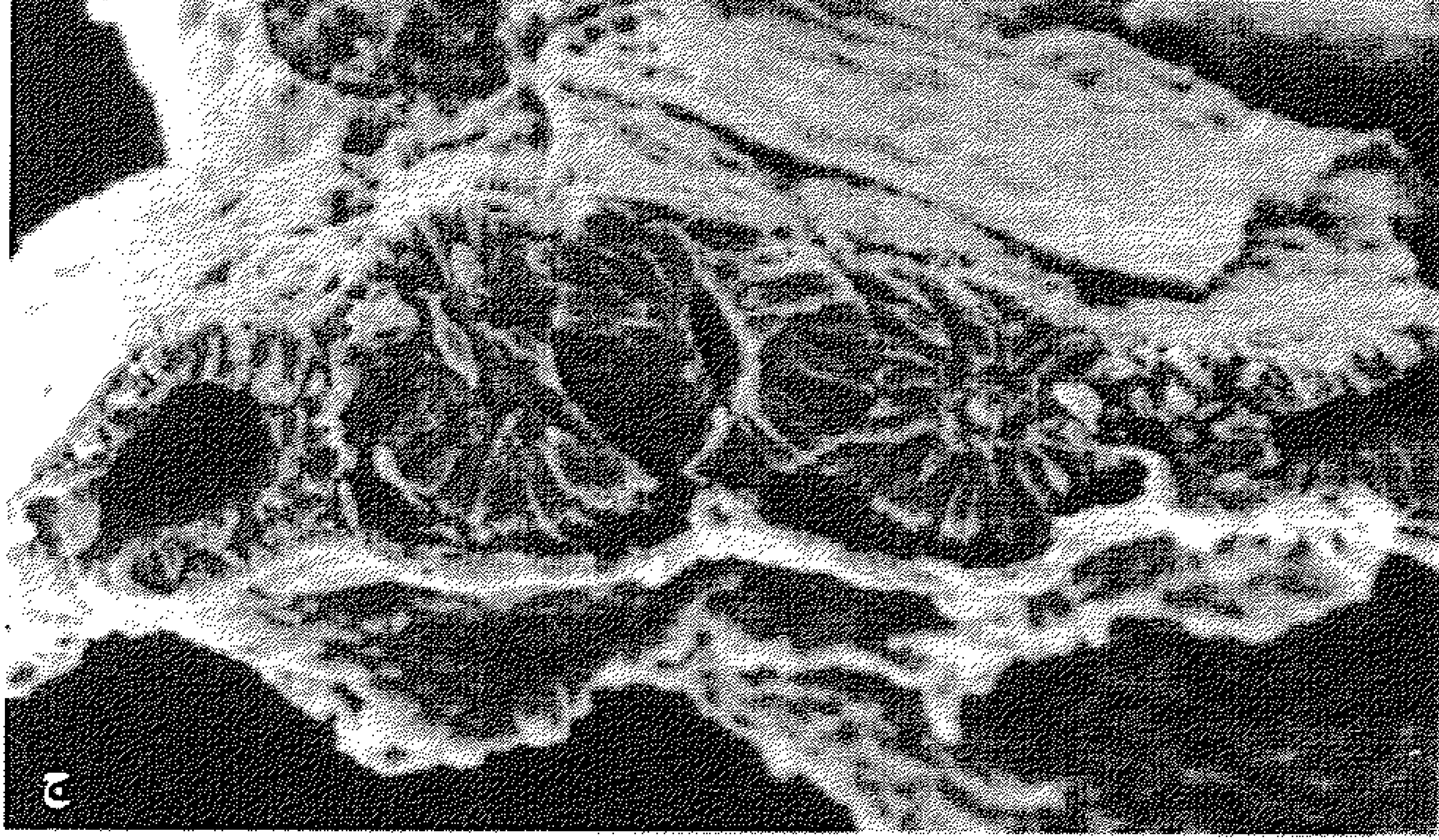


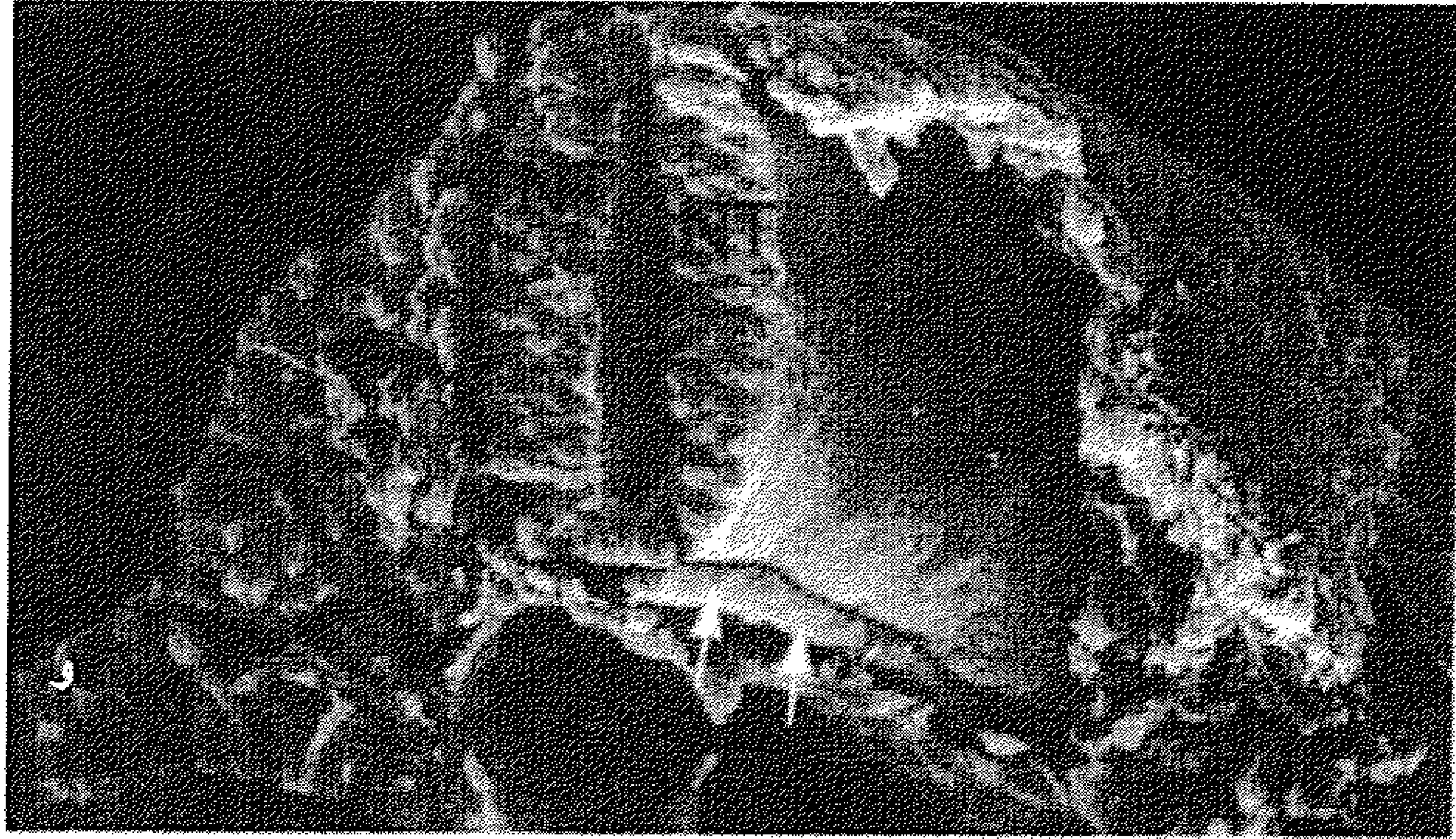




الشكل 4.4: منظر ترسيمي مع صور مجهرية إلكترونية تفريسية تظهر تشكل الحبل الظهري (القردود) حيث تهاجر الخلايا القردودية الطليعية عبر التلم البدائي لتقحم في الأدم الباطن وتشكل الصفيحة القردودية (الحبلية الظهرية)، وأخيراً تنفصل عن الأدم الباطن لتشكيل الحبل الظهري النهائي. ولما كانت الحوادث تنطلق بتتابع من المنطقة الرأسية إلى الذَّنَبيَّة فإنّ أجزاء المناطق القردودية التـــي تصبح محددةً تتوطد في المنطقة الرأسية أولاً. آ. منظر مقطع سهمي لجنين بعمر 17 يوماً: معظم المناطق الرأسية من القردود قد تكونت وأصبحت محددة في حين أنّ الخلايا الحلبية الظهرية الطليعية في الجهة الذَّنَبيَّة من هذه المنطقة تصبح مُقْحمة في الأدم الباطن كصفيحة حبلية ظهرية (قردودية). **ب**. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين الفأر تظهر



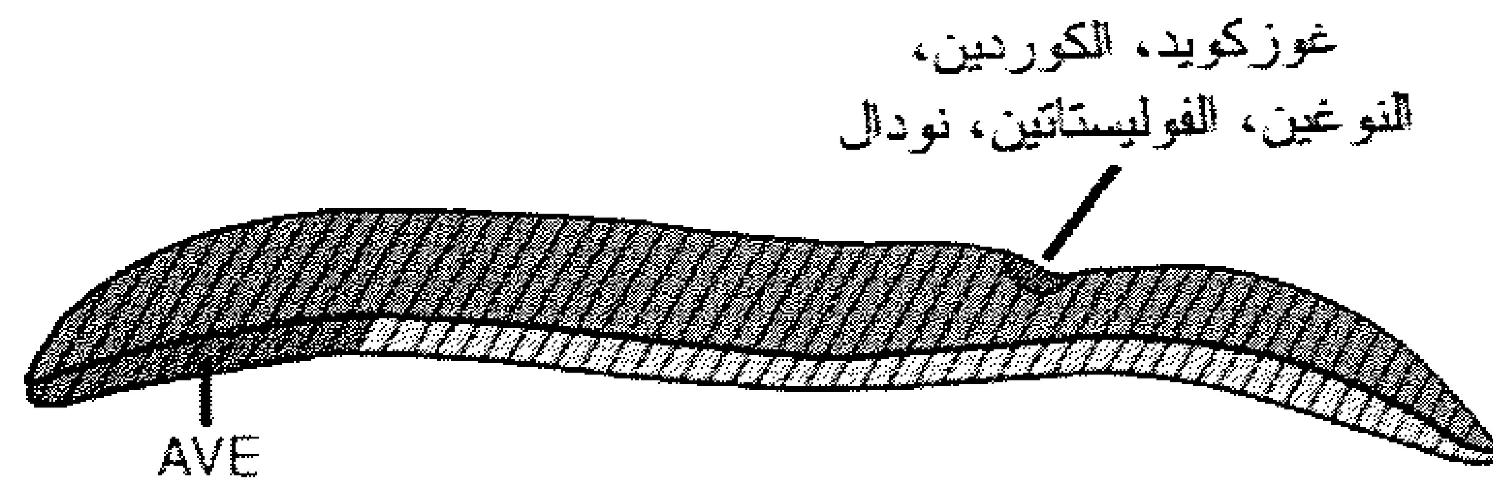




منطقة من الغشاء الشِّدْقيّ البلعومي (الأسهم)، وأما الامتداد الخلفي فهو الصفيحة الحبلية الظهرية الطليعية. ج. مقطع مستعرض ترسيمي عبر منطقة صفيحة الحبل الظهري. بسرعة تنفصل الصفيحة الحبلية الظهرية عن الأدم الباطن لتشكيل الحبل الظهري النهائي. **د**. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين الفأر تظهر انفصال الصفيحة الحبلية الظهرية عن الأدم الباطن. **هـ**. منظر ترسيمي يظهر الحبل الظهري النهائي. **و**. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين الفأر تظهر الحبل الظهري النهائي (الأسهم) قريباً جداً من الأنبوب العصبي (NT).

توطيدُ محاورِ الجسمِ Establishment of the Body Axes

تتوطد محاور الجسم ، الأمامي الخلفي والظهري البطنـــي ومن اليسار لليمين قبل فترة تكوين المُعَيْدَة وفي أثناء ذلك. ويتعين المحور الأمامي الخلفي بخلايا تتوضع في الهامش الأمامي الرأسي من القرص الجنينـــي. وتعبر هذه المنطقة الأديمية الباطنة الحَشَوِيّة الأمامية عن جينات أساسية لتكوين الرأس، بما في ذلك عوامل الانتساخ ***HESX1, LIM1, OTX2***، والعامل المفرز **سِرْبيروس Cerberus**. وتُوَطِّد هذه الجينات النهاية الرأسية من الجنين قبل تكوين المعَيْدة. وتبدأ السويقة البدائية بذاتها وتستمر بوساطة تعبير ***جين النودال (Nodal)***، وهو أحد أعضاء عائلة ***عامل النمو الاستحالي البيتائي TGF-β*** (الشكل 5.4)، وحالما يتشكل التلم، يضبطُ عددٌ من الجينات تكوينَ الأديم المتوسط الظهري والبطنـــي ، والتراكيب والبنـــى الرأسية والذَّنَبِيَّة. وهناك عضو آخر من عائلة النمو الاستحالي البيتائي هو ***البروتين المُخَلِّقُ للعظم -4 (BMP-4)***، ويفرز من القرص الجنينـــي (الشكل 5.4). وبوجود هذا البروتين مع **عامل النمو الأرومي الليفي (FGF)** يُدْفَعُ الأديم المتوسط بطنياً ليساهم في تكوين الكلية (من الأديم المتوسط الوسطاني)، والدم، والأديم المتوسط لبناء الجدُر الجسمية (الأديم المتوسط



الشكل 5.4: مقطع سهمي عبر العقدة والتلم البدائي، يُظْهِرُ النموذج التعبيري للجينات التـــي تنظم المحورين الأمامي الخلفي والظهري البطنـــي.وإنَّ الخلايا الموجودة في النهاية الرأسية المستقبلية للجنين في الأديم الباطن الحَشَوِيّ الأمامي (AVE) تعبِّر بعوامل الانتساخ HESX1, LIM1, OTX2، والعامل المفرز Cerberus، والتـــي تسهم في تطور الرأس وتأسيس المنطقة الرأسية. وحالما يتشكل التلم وتتنامى المُعَيْدَة فإنَّ البروتين المخلق للعظم -4 (BMP-4، الباحة المظلّلة) يفرز من القرص الثنائي الصفيحة، ويعمل مع عامل النمو الأرومي الليفي FGF لتوجيه الأديم المتوسط بطنياً باتجاه البنـــى الوسطانية والصفيحة الجانبية. وينظمُ جين الغوزكويد تعبيرَ الكوردين ومنتجات هذا الجين، ومع النوغين noggin والفوليستاتين يقوم بمعاكسة فعالية BMP-4، بحيث يوجه الأديم المتوسط ظهرياً باتجاه الحبل الظهري (القردود) والأديم المتوسط المجاور للمحور باتجاه منطقة الرأس. وأخيراً فإنَّ تعبير جين البراكوري (T) يعاكس BMP-4 لتوجيه الأديم المتوسط ظهرياً في المناطق الذَّنَبِيَّة من الجنين.

للصفيحة الجانبية). ويمكن بالحقيقة أن يصبح جميع الأديم المتوسط بطنياً إذا لم تحصر فعالية **البروتين المُخَلِّقُ للعظم -4 (BMP-4)** بوساطة تعابير الجينات العقدية، ولهذا السبب تُعدُّ العقدة هي المنظم لذلك كله. وكما بين تصميم هانز سبيمان الذي كان أول من وصف هذه الفعالية في الشفة الظهرية من مِسَمِّ الأُرَيْمَة وهو تركيب بنيوي يشبه العقدة في أجنة القَيْطَم[1] (العُلْجوم) Xenopus. وهكذا يتفعل ***الكوردين*** (بعامل الانتساخ ***غوزكويد***) مع ***النوغين والفوليستاتين*** لمعاكسة نشاط *BMP-4*، ونتيجة لذلك فإنّ الأديم المتوسط الرأسي يتجه ظهرياً نحو الحبل الظهري والأجسودات والقُسَيْمات الجسدية (الشكل 5.4). وأخيراً يعبّر عن هذه الجينات الثلاثة في الحبل الظهري وهو أمر مهم في التطور العصبي في المنطقة الرأسية.

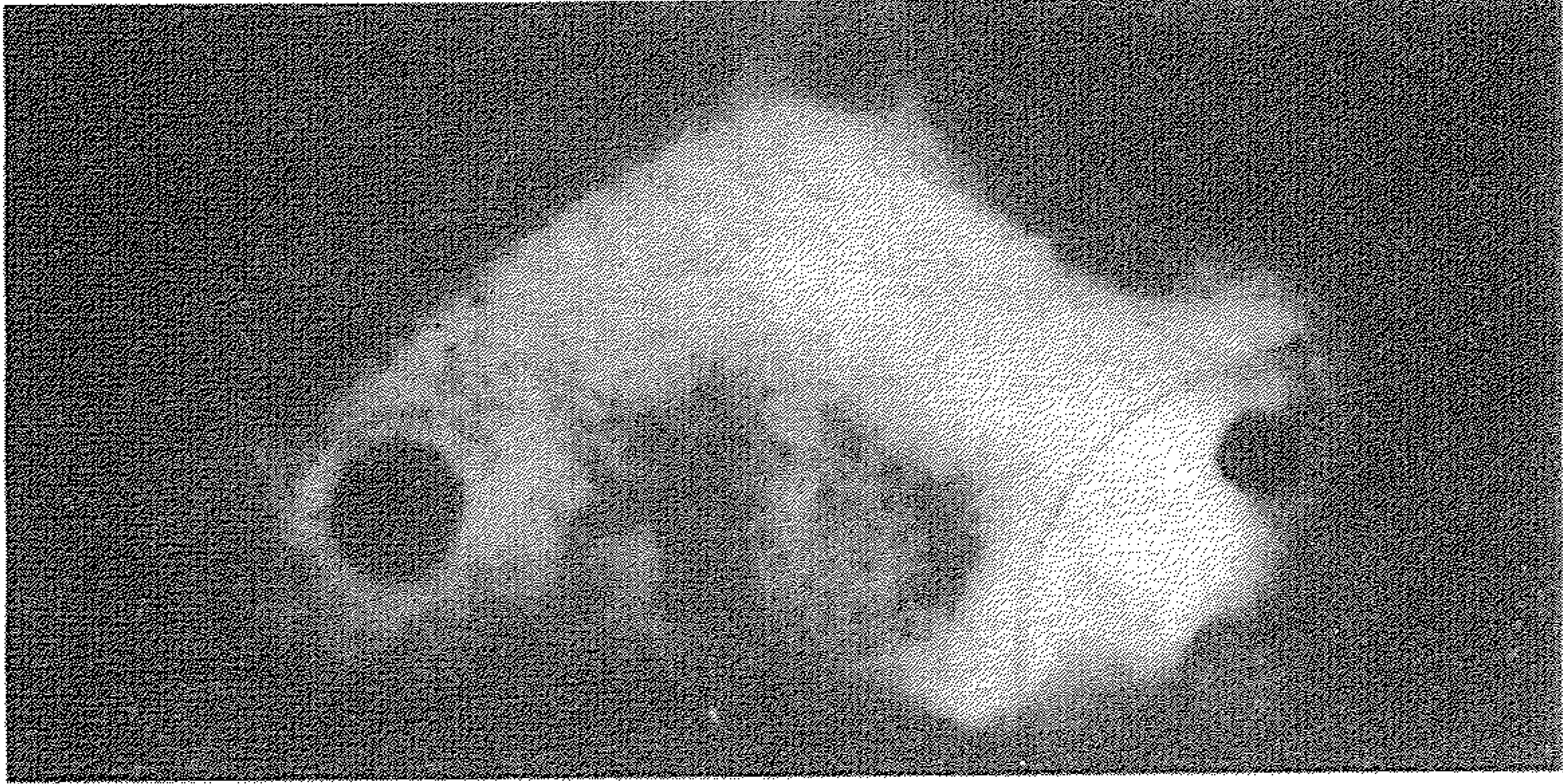


الشكل 6.4: منطقة العقدة والتلم البدائي قد نزعت من جنين فأر، تظهر تعبير النودال باستخدام التهجين في الموضع. يتم تعبير النودال في العقدة ويطلق نشوء التلم البدائي ويحافظ على استمراره.

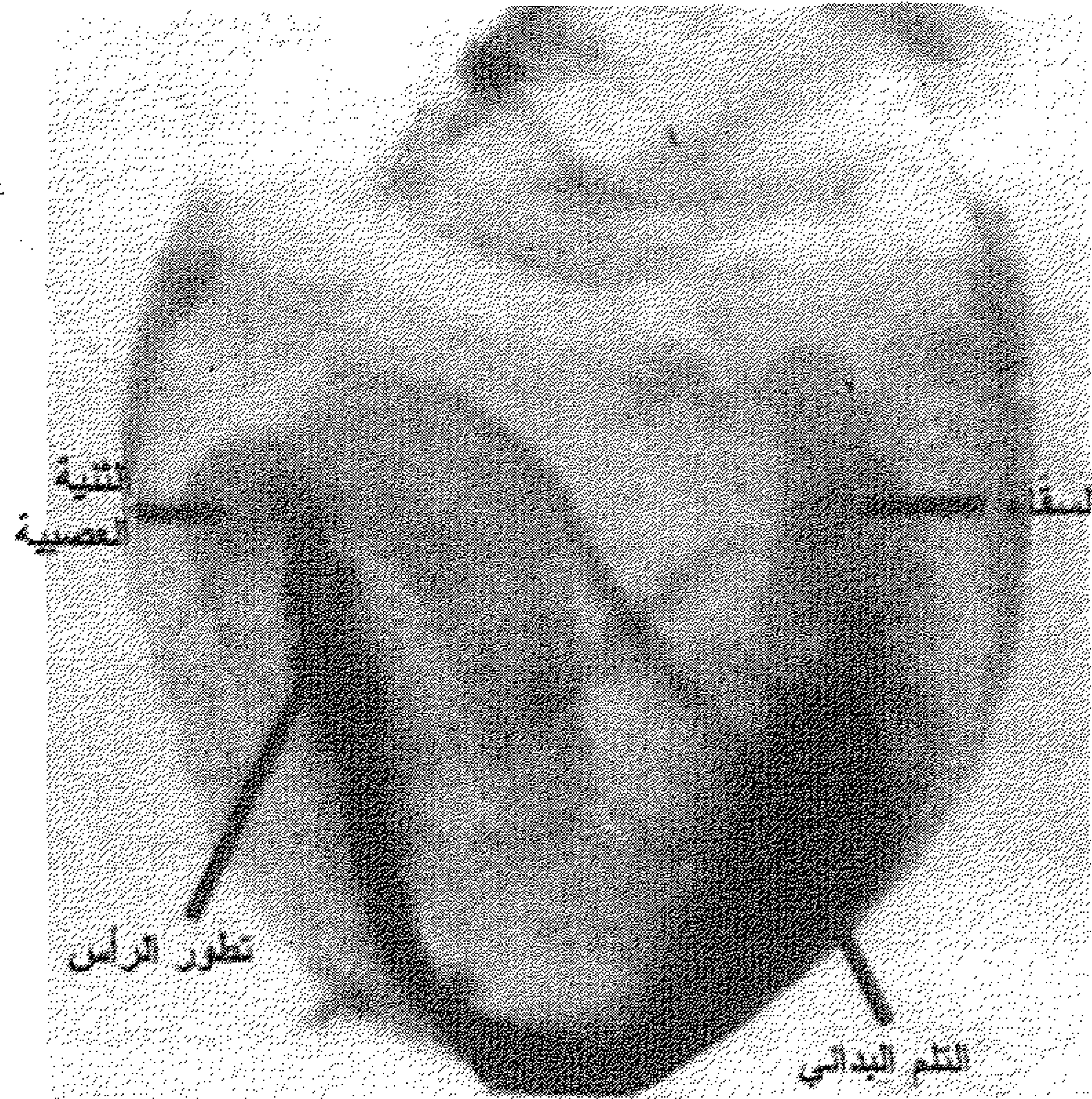
وكما ذُكر سابقاً فإنّ ***النودال (العقدي)*** يدخل في عملية بدء التلم البدائي والمحافظة على استمرار تطوره (الشكل 6.4)، على نحو مشابه يحافظ العامل ***HNF-3β*** على العقدة ثم يحرض لاحقاً الخصائص الناحيَّة في منطقتي مقدم الدماغ والدماغ المتوسط. وبدون وجود العامل HNF-3ß تفشل الأجنة في تكوين المُعَيْدَة بطريق سليمة وتفقد البنى التركيبية لمقدم الدماغ والدماغ المتوسط. وكما ذُكِرَ سابقاً فإنّ أنشطة الغوزيكويد تثبط *BMP-4* وتسهم في ضبط

[1] وهو جنس من البرمائيات (المراجع اللغوي).

تطور الرأس. ويؤدي فرط التعبير أو نقصه في هذا الجين إلى حدوث تشوهات شديدة في منطقة الرأس، بما في ذلك حالات التضاعف (الشكل 7.4).

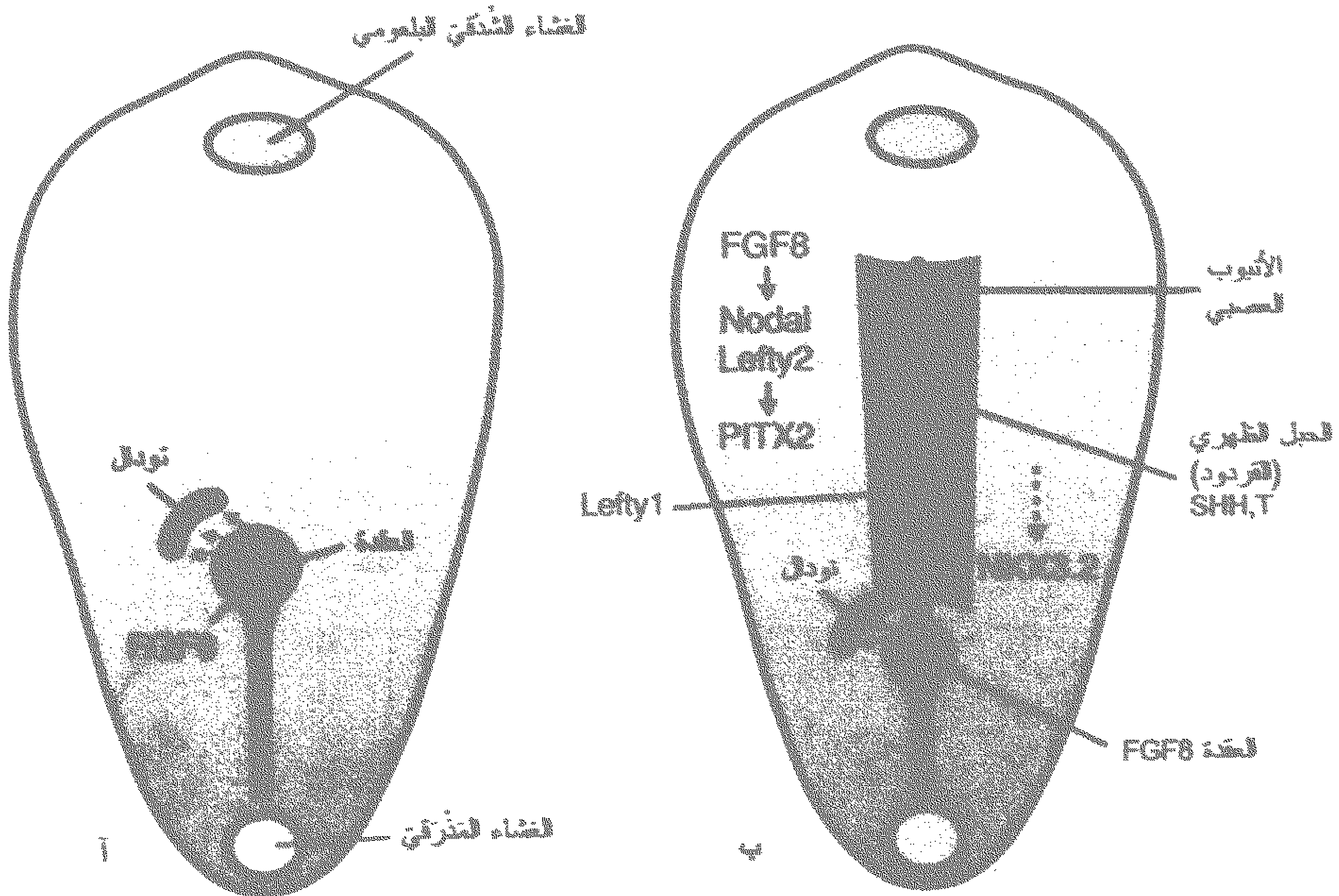


الشكل 7.4: شرغوف ثنائي الرأس ناجم عن حقن الرنا RNA المرسال للغوزكويد في بيضة الضفدع. ويمكن الحصول على النتائج ذاتها بزرع منطقة عقدية إضافية في بيوض الضفدع. يتم تعبير الغوزكويد طبيعياً في العقدة وينصب تنظيمه الرئيسي على تطور الرأس.



الشكل 8.4: نموذج تعبير جين البراكوري (T)، في القردود والتلم البدائي في جنين الفأر. ويعاكس هذا التعبير الجيني نشاط البروتين المخلق للعظم-4 (BMP-4)، في منطقتي الدماغ المؤخر والحبل الشوكي، ويوجه الأديم المتوسط ظهرياً لتكوين القردود، والقسيمات الجسمية والأجسومات (الأديم المتوسط بجانب المحور). (تنثني أجنة الفأر ظهرياً بشكل الفنجان أثناء فترة تكوين المُعَيْدَة والجهاز العصبي).

يجري تنظيم تكوين الأدم المتوسط في المنطقتين المتوسطة والذَّنَبِيَّة من الجنين بضبط ***الجين براكوري (T)*** (الشكل 8.4)، وهكذا يعتمد تشكيل الأدم المتوسط في هذه المناطق على إنتاج هذا الجين. ويؤدي غيابه إلى قصر المحور الجنينـــي (عسر التكوين الذنبـــي، انظر الصفحة 96). وتعتمد درجة التقاصر على الزمن الذي أصبح فيه البروتين ناقصاً.



الشكل 9.4: منظر ظهري للقرص الإنتاشي يظهر نماذج تعبير الجين المسؤولة عن توطيد محور الجسم الأيسر- الأيمن. آ. عامل نمو الأرومة الليفية-8 (FGF-8)، تفرزه العقدة والتلم البدائي ويوطد تعبير جين النودال، وهو عضو في عوامل الانتساخ البيتائية (TGF-ß)، ويمثل عائلة علوية في الجانب الأيسر من العقدة. ب. وبشكل متأخر، حيث تتحرض الصفيحة العصبية، ويحرض FGF-8 تعبير النودال و2-Lefty في الأدم المتوسط الصفيحي الجانبـــي.بينما يعبر 1-Lefty في الجانب الأيسر من الشكل البطنـــي في الأنبوب العصبـــي. وإنّ منتجات جين البراكوري (T) تعبر في الحبل الظهري، ويشارك في تحريض هذه الجينات الثلاثة. وبدوره يضبطُ تعبيرُ النودال و2-Lefty تعبيرَ عامل الانتساخ PITX2، والذي يؤسس الجانب الأيسر من خلال تأثيرات ذات دفق تياري سفلي هابط وزائد. ويعبر جين القنفذ الصوتـــي SHH في القردود وقد يخدم كحائل على الخط المتوسط كما يكبح تعبيرات جينات الجانب الأيسر في الجانب الأيمن. وقد يضبط العامل NKX 3.2 جينات التيار الهابط وهو أمر مهم في تأسيس الجانب الأيمن.

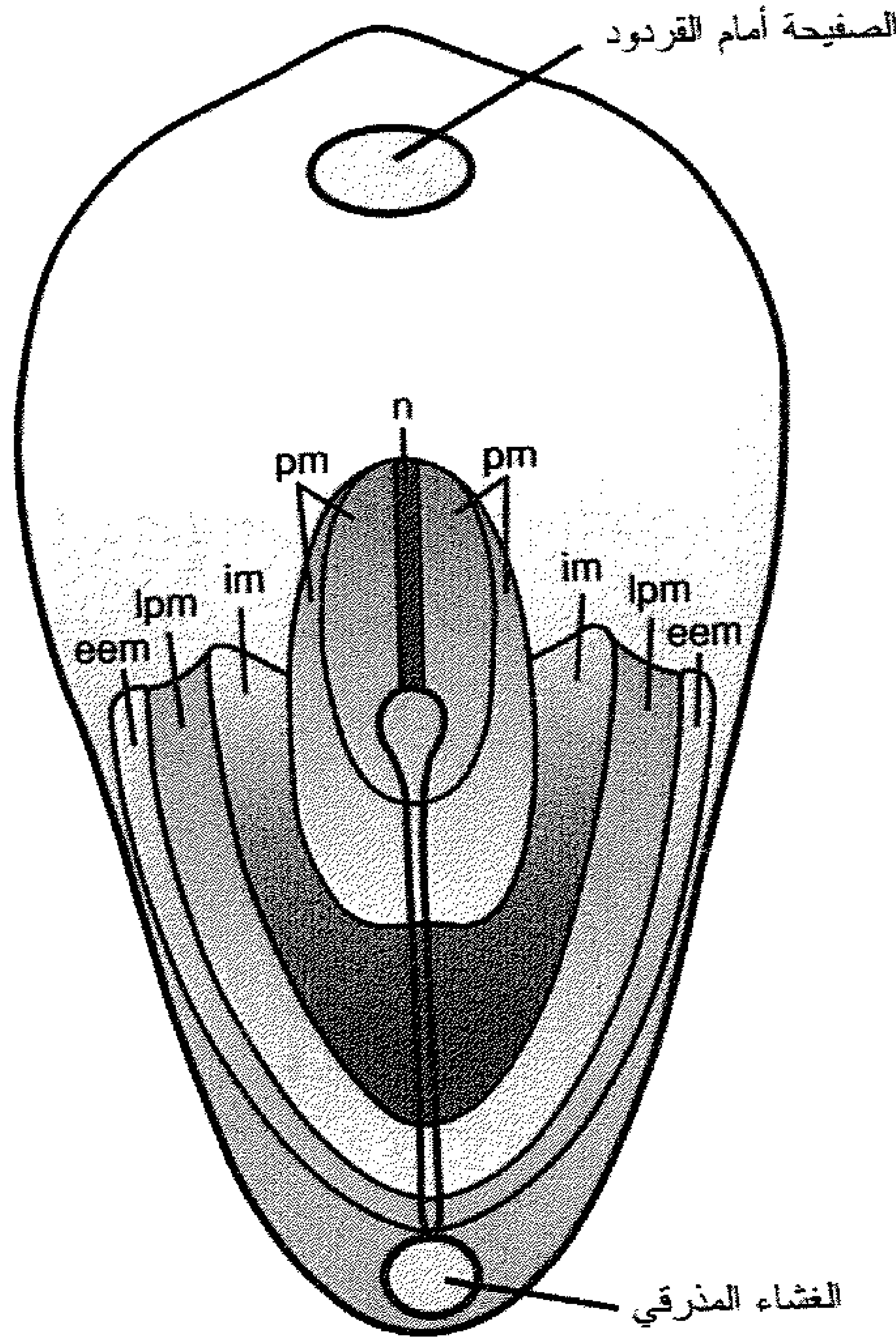
ويتوطد التوضع اليساري- اليمينـــي في المرحلة الباكرة من التطور، وينظم بجينات شلالية

العمل. فعندما يظهر التلم البدائي فإنَّ عامل نمو الأرومة الليفية -8 (FGF-8) يفرز من خلايا العقدة والتلم البدائي محرضاً على ظهور تعبير جين النودال ولكن في الجانب الأيسر فقط من الجنين (الشكل 9.4آ)، وفيما بعد تتحرض الصفيحة العصبية يحافظ FGF-8 على تعبير النودال في الأدیم المتوسط من الصفيحة الجانبية (الشكل 10.4). وكذلك حال الجين Lefty-2. وينظم كلا الجينين عمل PITX2 وعامل الانتساخ المسؤول عن توطيد الجانب الأيسر (الشكل 9.4ب). وفي الوقت ذاته يعبر Lefty-1 في الجانب الأيسر من الصفيحة الأرضية للأنبوب العصبـي وقد يعمل كحائل يقي من إشارات الجانب الأيسر فلا يسمح لها بالعبور. وقد يقوم جين القنفذ الصوتـي SHH بهذا الدور ويخدم كذلك ككابت لتعبيرات الجين المرجح للجهة اليسرى في اليمين. وإنَّ جين البراكوري (T) هو عامل نمو آخر يفرزه الحبل الظهري (القردود) وهو ضروري أيضاً لحدوث تعبير النودال Lefty-1, Lefty-2 (الشكل 9.4). وأما الجينات التـي تضبط تطور الجانب الأيمن فلم تحدد بعدُ مع أن تعبير عامل الانـتساخ NKX 3.2 محـدد في الأدیم المتوسط من الصفيحة الجانبية ومن المرجَّح أنه



الشكل 10.4: يظهر نموذج تعبير جين النودال في الفأر أنه مقيد في الجانب الأيسر من الجسم. **A**. في الأدیم المتوسط من الصفيحة الجانبية **B**. يضبط النودال مع Lefty جينات التيار الهابط لتحديد عدم التناظر الأيسر–الأيمن.

ينظم العوامل الجينية المسؤولة عن تأسيس الجانب الأيمن. ويبقى التساؤل لماذا يبدأ الشلال في الجانب الأيسر أمراً مُحيِّراً وغامضاً. وقد يرجح السبب للأهداب الخلوية في العقدة والتي تضرب باتجاه تخليق مدروج من العامل FGF-8 باتجاه الجانب الأيسر. وفي الحقيقة تؤدي الشذوذات البروتينية المتعلقة بالأهداب إلى عيوب جانبية في الفأر، وكذلك يوجد لدى بعض البشر المصابين بهذه العيوب شذوذ في الوظيفة الهدبية (انظر الصفحة 93).



الشكل 11.4: منظر ظهري للقرص الإنتاشي يبين التلم البدائي وخريطة مصير خلايا الأرومة الظاهرة، وأما المناطق الخاصة من الأرومة الظاهرة فتهاجر عبر مناطق مختلفة من العقدة والتلم لتكوين الأدم المتوسط. وهكذا تشكل الخلايا التي تهاجر من معظم المناطق الرأسية للعقدة الحبلَ الظهريَّ (n)، أما التي تهاجر من المنطقة الأكثر خلفية من العقدة والأكثر رأسية من التلم فإنها تشكل الأدم المتوسط جانب المحوري (pm: القسيمات الجسدية والأجسودات)، وأما التي تهاجر عبر القطعة التالية من التلم فتكون الأدم المتوسط الوسطاني (im: الجهاز البولي)، وأما التي تهاجر عبر المناطق الأكثر ذنبية من التلم فتكون الأدم المتوسط الصفيحي الجانبي (Ipm: جدران الجسم)، وأما التي تهاجر من أقصى المناطق ذنبية فتسهم في تكوين الأدم المتوسط خارج الجنين (eem: الكوريون).

تَوْطيدُ خريطة المصير أثناءَ تَكْوِينِ المُعَيْدَة

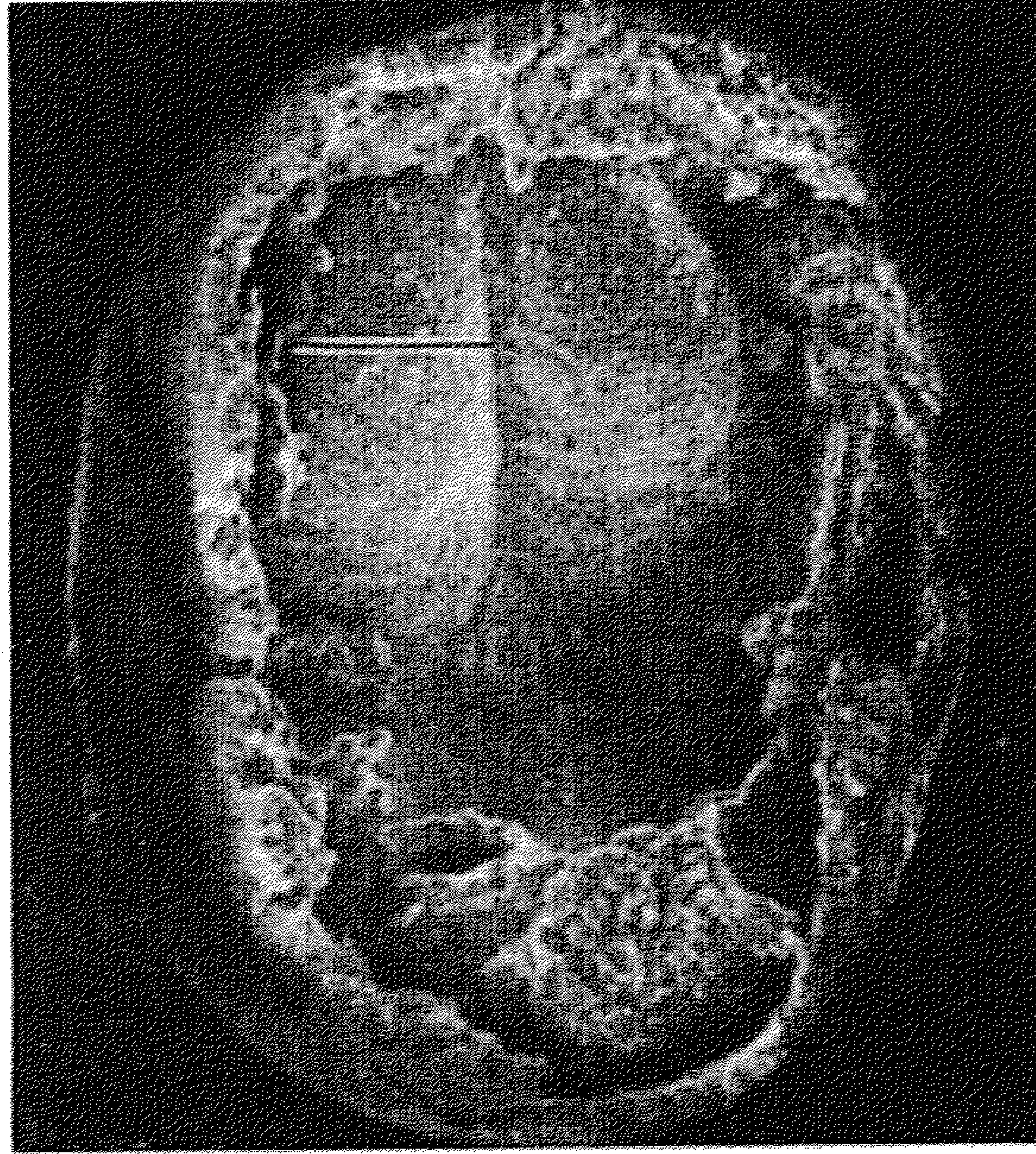
Fate Map Established During Gastrulation

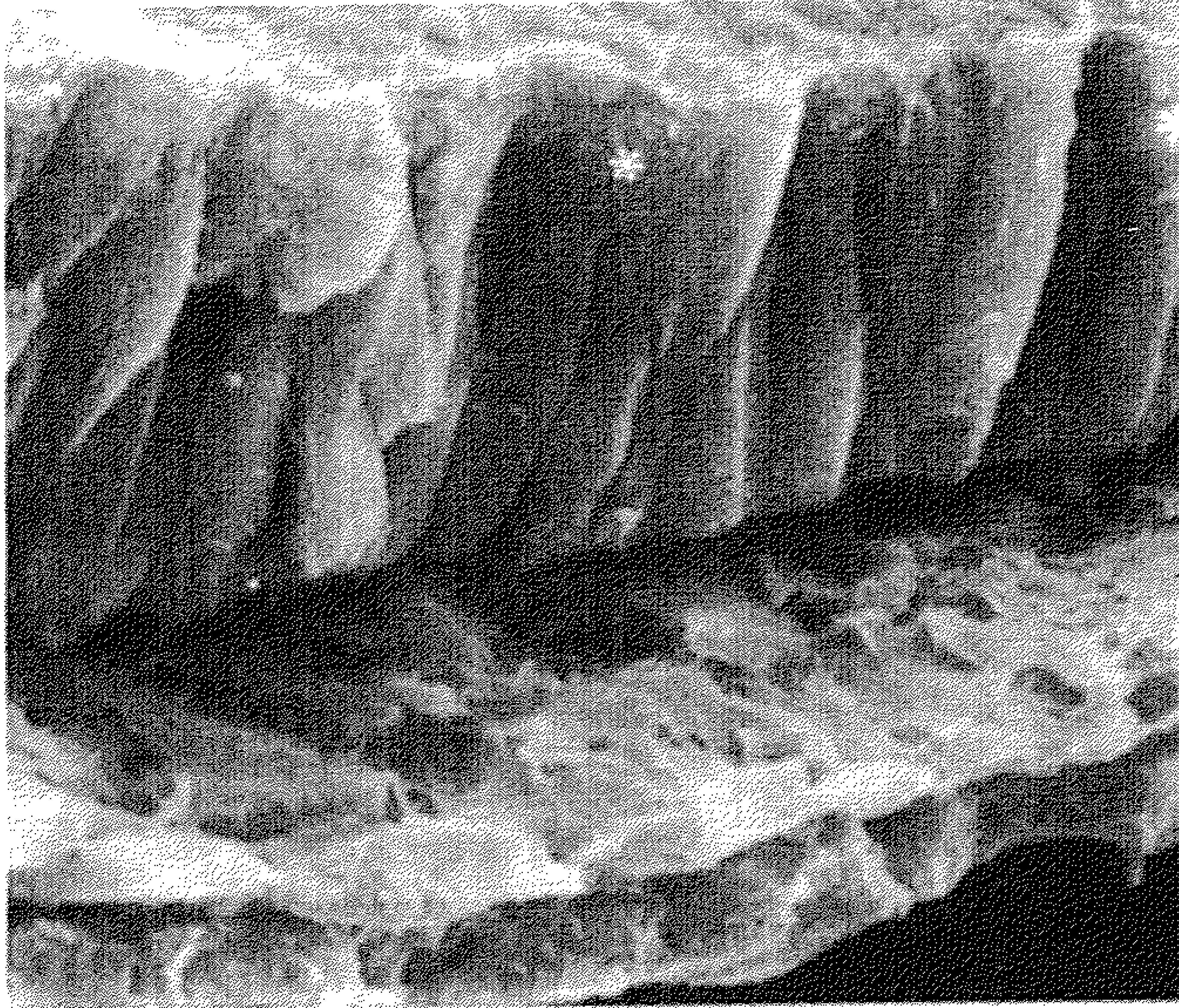
إنَّ المناطق التـي تهاجر من الأرومة الظاهرة وتدخل عبر التلم البدائي قد رُسمت ووُضعت خريطة لها وتحدَّدَ مصيرها النهائي (الشكل 11.4)، فمثلاً: تصبحُ الخلايا التـي تدخلُ عبر المنطقة الرأسية من العقدة **القردودَ** (**الحبلَ الظهري**)، أما التـي تهاجر عبر الحواف الجانبية للعقدة ومن النهاية الرأسية للتلم فتصبح **الأديم المتوسط جانب المحوري**. وأما الخلايا التـي تهاجر عبر المنطقة المتوسطة من التلم فتكوِّن الأديم المتوسط الوسطانـي. وتشكل الخلايا التـي تهاجر عبر المناطق الذنبية من التلم **الأديمَ المتوسط الصفيحي الجانبـي**. وتسهم الخلايا التـي تهاجر من المنطقة السفلية القصوى من التلم في تكوين الأديم المتوسط خارج الجنين (ويأتـي المصدر الآخر لهذا النسيج من الكيس المُحِّيّ (الأُرَيْمَة التحتانية)، انظر الصفحة 66.

نُمُوُّ القُرْصِ الجَنينيِّ Growth of the Embryonic Disc

يبدأ القرص الجنينـي منبسطاً ومدوراً في معظمه، ثم يتطاول تدريجياً ويكون أكثر عرضاً في المنطقة الرأسية وأكثر ضيقاً في النهاية الذَّنَبيَّة (الشكل 2.4). ويحدث معظم توسع القرص الجنينـي في المنطقة الرأسية. وتبقى منطقة التلم البدائي في الحجم ذاته أو أكبر قليلاً أو أصغر قليلاً. ويحدث نمو وتطاول في المنطقة الرأسية من القرص بسبب استمرار ما يأتيها من هجرات خلوية متتالية تتجه إليها من منطقة **التلم البدائي**. ويستمر انغلاف الخلايا السطحية في منطقة التلم البدائي والهجرات المتتالية أمامياً وجانبياً حتـى نهاية الأسبوع الرابع. يبدي التلم البدائي وحتـى تلك المرحلة تغيرات تَدَرُّكِيَّة degradation وينكمش بسرعة ثم يختفي سريعاً.

ولما كان التلم البدائي يستمر في تقديم الخلايا الجديدة حتـى نهاية الأسبوع الرابع فإنَّ لذلك دلالة هامة في تطور الجنين. وتبدأ الطبقات الإنتاشية في الجزء الرأسي تمايزها النوعي منذ منتصف الأسبوع الثالث (الشكل 12.4)، بينما يبدأ التمايز في الجزء الذَّنَبـي في نهاية الأسبوع الرابع. وهكذا فإنَّ تكوين المُعَيْدة أو الطبقات الإنتاشية يستمر في القطع الذَّنَبيَّة في





الشكل 12.4: **A**: صورة مجهرية إلكترونية تفريسية (منظر ظهري) لجنين الفأر ، يعادل الجنين البشري في اليوم 18 تقريباً. ويظهر ارتفاعاً بدئياً في الثنية العصبية (CF). بينما يقع التلم البدائي أبعد باتجاه الذنب وهو مختف عن الرؤية. **B**: مقطع مستعرض عبر الجنين (يظهر مستواه كخط في الصورة A)، لاحظ وجود ثلاث طبقاتٍ إنتاشية، وخلايا عمودية شبه مخططة في الأدم الظاهري العصبي (EC)، والأدم الباطن المسطح (En) والأدم المتوسط (Me) الذي يكون كحشوة الفطيرة بين الطبقتين. وتشير علامة النجمة إلى الخلايا الفتيلية.

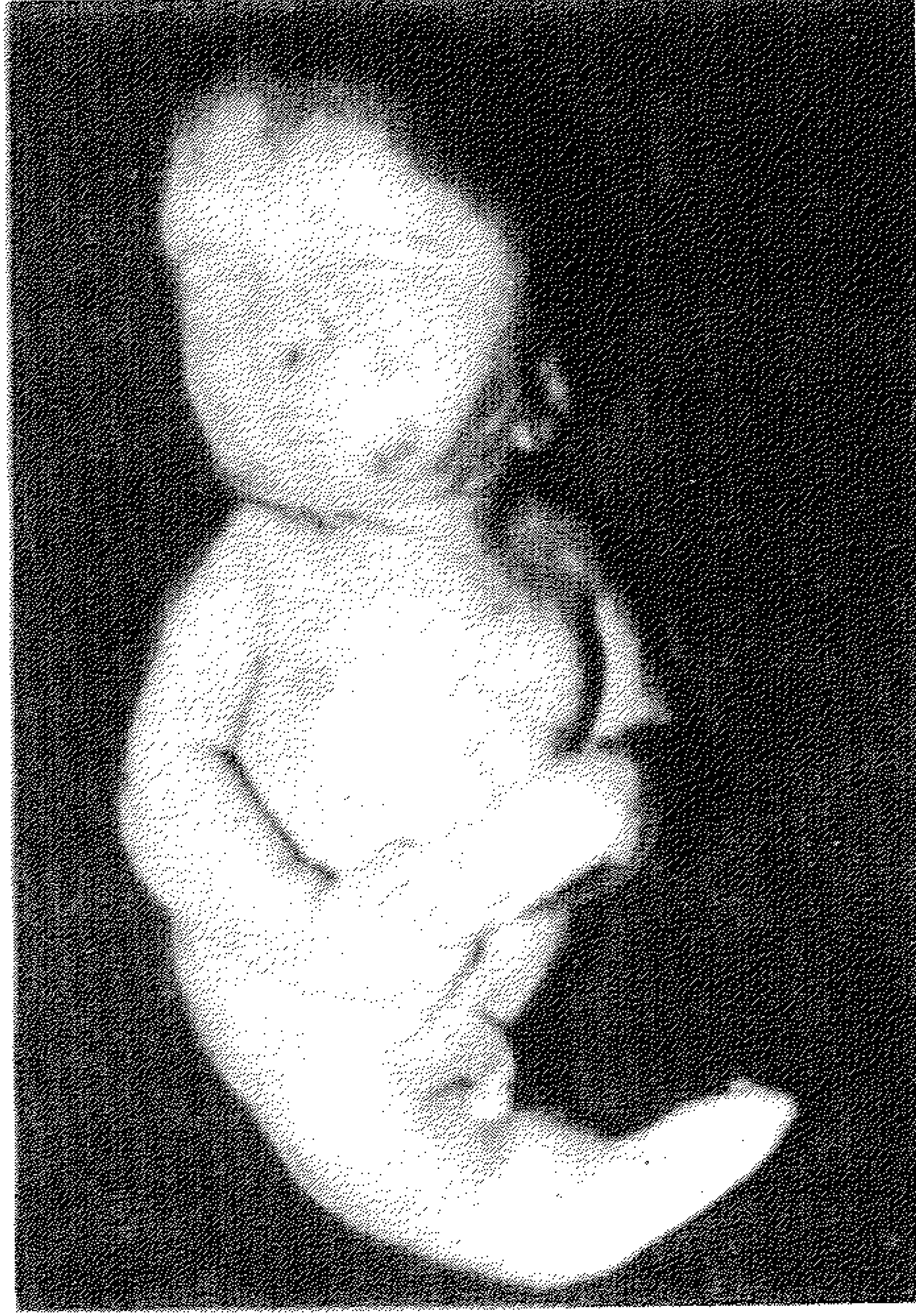
حين تكون التراكيب الرأسية قد تمايزت وهو ما يجعل انطلاق تطور الجنين يبدأ من الناحية الرأسية إلى الناحية الذَّنَبِيَّة (الشكل 12.4).

علاقاتٌ سريريَّةٌ CLINICAL CORRELATES

الإمساخُ المتعلقُ بتكوين المُعَيْدة Teratogenesis Associated With Gastrultion

عندما يبدأ تكوين المُعَيْدَة في بداية الأسبوع الثالث من التطور تكون هذه المرحلة عالية الحساسية للإمساخ. ويمكن في هذا الوقت وضع خريطة المصير بالنسبة للأجهزة العضوية المختلفة. كالعينين وبداءة الدماغ. وقد تتخرب هذه الجمهرات الخلوية بفعل المواد الماسخة. إذ يمكن مثلاً في هذه المرحلة للجرعات الكبيرة من الكحول أن تقتل الخلايا الموجودة على الخط المتوسط من القسم الأمامي للقرص الإنتاشي. وهو ما يسبب عوز الخلايا المكونة للتركيب القحفي الوجهي ولذا تحصل حالة **اندماج مقدم الدماغ**. وفي مثل حالة هذا الطفل سيكون مقدم الدماغ صغيراً ويندمج البطينان في بطين واحد، وتتقارب العينان (التقارب)، ولما كانت هذه المرحلة تتم في الأسبوع الثانـي بعد الإخصاب وهو ما يعادل الأسبوع الرابع من آخر طمث فربما لا تدرك المرأة بأنها حامل، وتفترض تأخر الحيض وأنَّ الحيض سيحدث قريباً ولذا فقد لا تأخذ الاحتياطات التـي تأخذها عادة عندما تعلم بأنها حامل.

قد يتثبط تكوين المُعَيْدَة كلها وبذاتها نتيجة الشذوذات الجينية الوراثية والأذيات السمية. وفي حالة عسر التكون الذنبـي (الخَيْلانِيَّة) يوجد عوز في طبقة الأدم المتوسط في معظم المناطق الذنبية من الجنين، ولما كانت هذه الطبقة مسؤولة عن تكوين الأطراف السفلية والجهاز البولي (الأدم المتوسط الوسطانـي) والفقرات القطنية العجزية فيمكن أن تحدث نتيجة ذلك شذوات في هذه التراكيب. ويبدي المصابون طيفاً من العيوب بما في ذلك نقص التنسج والتحام الأطراف السفلية والشذوذات الفقرية وعدم التخلق الكلوي وعدم انثقاب الشرج مع شذوذات في الأعضاء التناسلية (الشكل 13.4). وتتصاحب هذه الحالات عند البشر لدى الأمهات السكريَّات ولأسباب أخرى. ويحدث النمط الظاهري ذاته لدى الفئران عند وجود شذوذات في جينات البراكوري (T) و Wnt، والجين المسننُ الحاشيةِ.

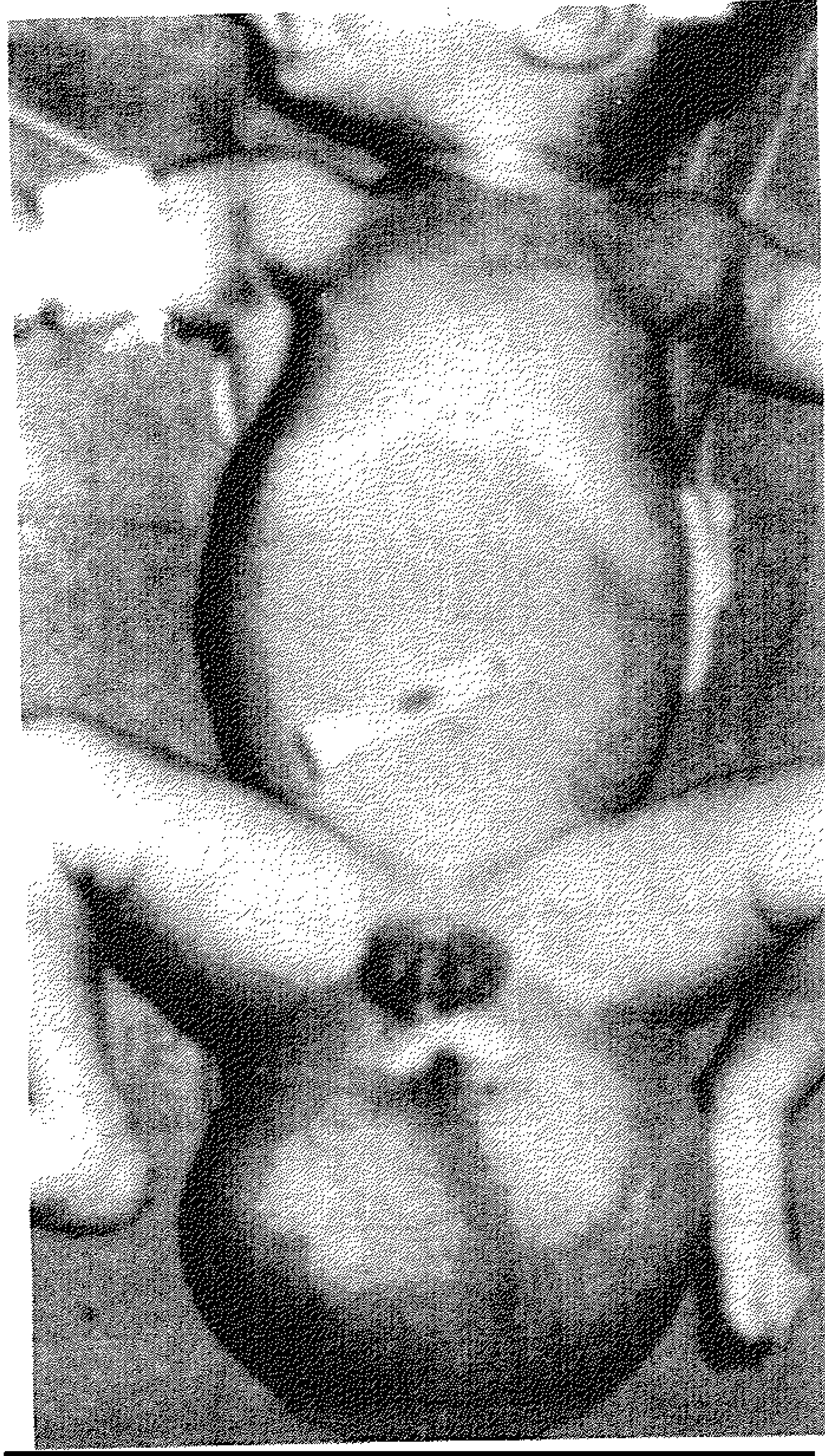


الشكل 13.4: الخَيَلانية (عسر التخلق الذنبـــي): أدى فقدان الأديم المتوسط من المنطقة القطنية العجزية إلى التحام البرعمين الطرفيين مع عيوب أخرى.

انقلابُ المواضعِ: حالة تتبدل فيها مواضع الأحشاء في الصدر والبطن. وعلى الرغم من عكوسية هذا العضو إلاَّ أنَّ الشذوذات التركيبية الأخرى أكثر حدوثاً بقليل لدى هؤلاء الأشخاص. فيوجد لدى 20% تقريباً من المصابين بتبدل المواضع توسعُ القصبات والتهاب الجيوب المزمن نتيجة شذوذ الأهداب (في متلازمة كرتاجنر)، ومن المثير أنَّ الأهداب توجد طبيعياً في الوجه البطنـــي من التلم البدائي. وقد تتأثر في نمط تشكل النموذج الأيسر- الأيمن أثناء تكوين المُعَيْدَة. وأما الشذوذات الأخرى المتعلقة بالجانب فتعرف باسم المتتاليات الجانبية، ولا يعانـــي المصابون بهذه الاضطرابات من تبدل مواضع كامل ولكن من رجحان أحد الجانبين الأيسر أو الأيمن. ويعكس الطحالُ الفروقَ، فالذين لديهم رجحان أيسر ثنائي الجانب يعانون من تعدد الطحال وأما الذين يحدث لديهم رجحان أيمن يعانون من فقدان الطحال أو نقص تنسجه. ويمكن أن يعانـــي المرضى الذين يحدث لديهم حالة المتتاليات الجانبية من شذوذات أخرى ولاسيّما العيوب القلبية.

الأورامُ المرتبطةُ بتَكْوينِ المُعَيْدَة Tumors Associated With Gastrulation

تبقى أحياناً بقايا رديمية من التلم البدائي في المنطقة العجزية العصعصية، إذ تتكاثر هذه التجمعات الخلوية المتعددة الكوامن وتشكل الأورام التـــي تعرف باسم **الأورام المسخية العجزية العُصْعُصية**. والتـــي تحتوي عموماً على أنسجة مشتقة من الطبقات الثلاثة كلها (الشكل 14.4). وهو الورم الأشيع عند الولدان ويحدث بمعدل 1 لكل 37000. وقد تنشأ هذه الأورام أيضاً من الخلايا المنتشة الأولية (PGCs) التـــي تفشل في الهجرة إلى الحرف التناسلي (انظر الصفحة 4).

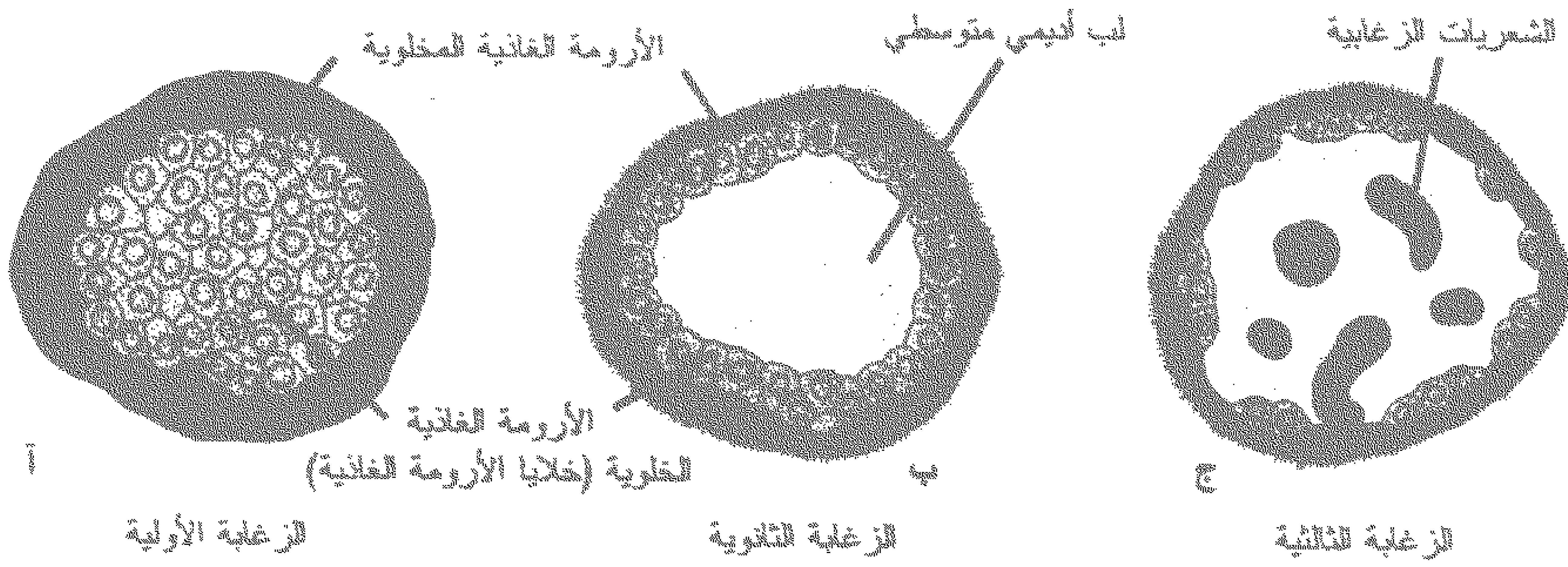


الشكل 14.4: ورم مسخي عجزي عصعصي ناجم عن رديم من التلم البدائي. وقد تصبح هذه الأورام خبيثة وهي أشيع عند الإناث.

التطورُ المتقدمُ للأرومات الغاذيَة

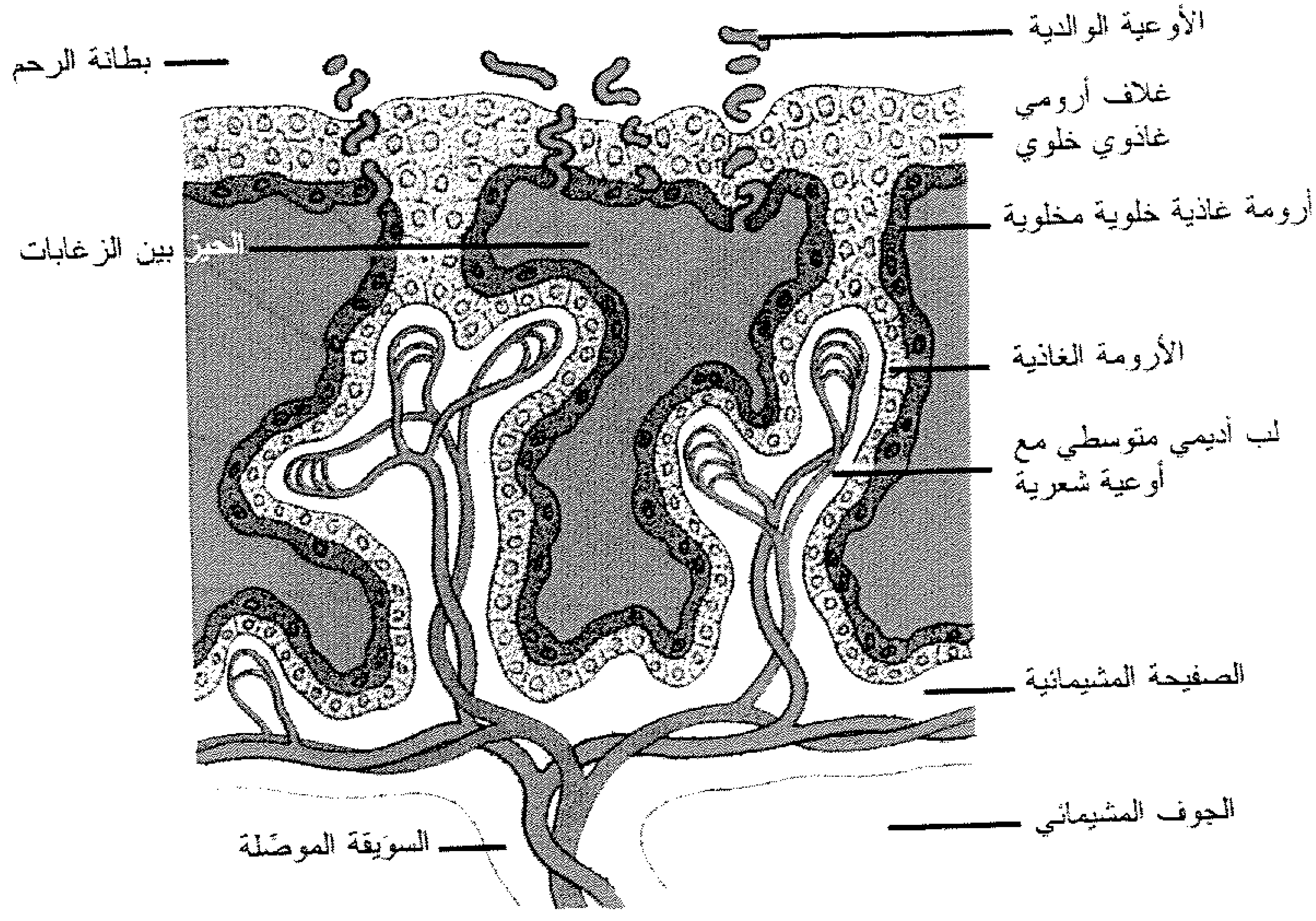
Further Development of the Trophoblast

تتميز الأرومات الغاذية مع بداية الأسبوع الثالث بوجود زغابات أولية تتألف من لبٍّ ذي خلايا أرومية غاذية (الأرومة الغاذية الخلوية) مغطاة بطبقة مَخْلَوِيَّة (الشكل 6.3 و15.4) تنفذ خلايا الأديم المتوسط عبر لب الزغابة الأولية وتنمو باتجاه الغشاء الساقطي ومع تقدم التطور. ويعرف هذا التركيب الجديد باسم الزغابة الثانوية (الشكل 15.4).



الشكل 15.4: تطور الزغابات: آ. مقطع مستعرض في الزغابة الأولية يبدى تكوين اللب من خلايا الأرومات الغاذية مغطاة بطبقة من المدمج الخلوي (المخلوي) **ب**. مقطع مستعرض في الزغابات الثانوية ذات لب من الأديم المتوسط مغطاة بطبقة وحيدة من خلايا الأرومات الغاذية والتـي تتغطى بدورها بالمَدْمَج الخلوي (المخلوي) ج. الأديم المتوسط في الزغابات يظهر عدداً من الأوعية الشعرية والوُريدات.

ومع نهاية الأسبوع الثالث تبدأ خلايا الأديم المتوسط الموجودة في لب الزغابات بالتمايز إلى خلايا دموية وأوعية دموية صغيرة مكونة الجهاز الوعائي الشعري الزغابـي (الشكل 15.4). وتتعرف الزغابة الآن باسم الزغابة الثالثية أو الزغابة المشيمائية النهائية. وتتصل الأوعية الشعرية الموجودة في الزغابات الثالثية مع الأوعية الشعرية التـي تتطور في الأديم المتوسط للصفيحة المشيمية **وسويقة الاتصال** (الشكل 16.4 و17.4)، وتؤسس هذه الأوعية بدورها اتصالاً مع الجهاز الدورانـي الجنينـي الداخلي محققة الاتصال بين المشيمة والجنين. ومن هنا عندما يبدأ القلب بالنبضان في الأسبوع الرابع من التطور يكون الجهاز الزغابـي جاهزاً لتقديم المواد الغذائية (الغُذيّات) والأكسجين للجنين.

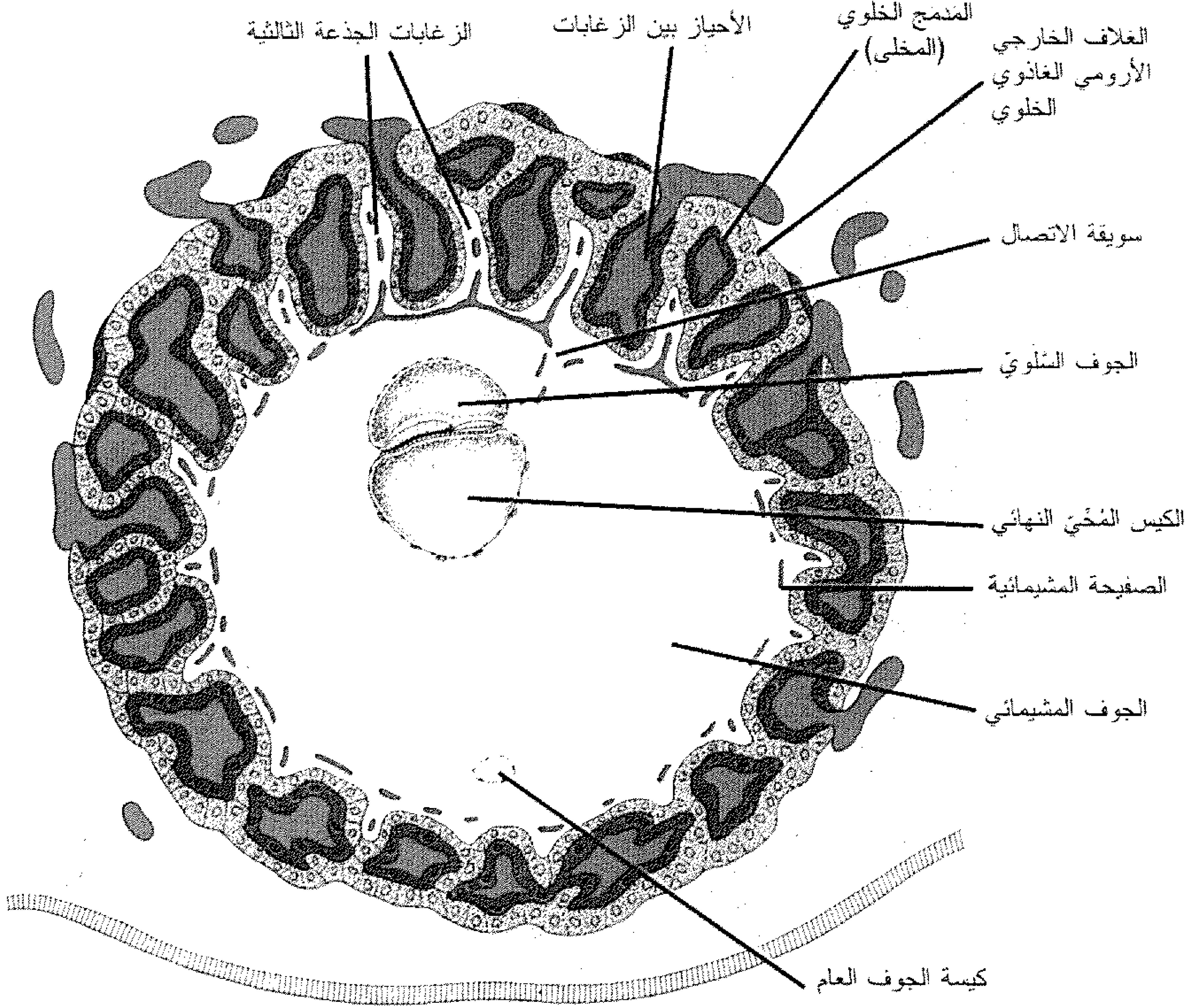


الشكل 16.4: مقطع طولانـــي عبر الزغابة في نهاية الأسبوع الثالث من التطور، وتخترق الأوعية الوالدية القشرة الأرومية الغاذية الخلوية الخارجية لتصل إلى داخل الحيِّز الزغابـــي الذي يحيط بالزغابات. وتكون الأوعية الشعرية داخل الزغابات باتصال مع الأوعية الموجودة في الصفيحة المشيمائية وسويقة الاتصال والتـــي تتصل بدورها بالأوعية الجنينية الداخلية.

تنفذ الخلايا الأرومية الغاذية الزغابية لتتوضع على الطبقة المخلوية (المَدْمَج الخلوي) حتـــى تصل إلى البطانة الرحمية. وهنا توطد الاتصال مع الامتدادات المشابهة من الجذوع الزغابية المجاورة مكونة طبقة غلافية خارجية من الأرومات الغاذية الخلوية (الشكل 16.4 و17.4). ويحيط هذا الغلاف تدريجياً بالأرومة الغاذية تماماً ويربط بشدة ما بين الكيس المشيمي والنسيج البطانـــي الرحمي (الشكل 17.4). وتدعى الزغابات التـــي تمتد من الصفيحة المشيمية إلى الغشاء الساقط القاعدي (**الصفيحة الساقطية**: وهي الجزء من البطانة التـــي تنشأ عليها المشيمة. (انظر الفصل 6) بالزغابات الجذعة أو الإرسائية. وأما الزغابات التـــي تتفرع عن جانب الزغابة الجذعة فتكون زغابة حُرَّة (أو زغابة انتهائية) والتـــي يتم التبادل الغذائي والعوامل الأخرى من خلالها (الشكل 18.4).

ويتصل الجنين بغلاف الأرومة الغاذية بسويقة الاتصال الضيقة مع نمو الجوف المشيمي وفي اليوم 19 أو 20 (الشكل 17.4). وتتطور سويقة الاتصال فيما بعد لتصبح الحبل السُّرِّي الذي

يمثل الاتصال بين المشيمة والجنين.



الشكل 17.4: الجنين السابق للجسيدة (Presomite)، والأرومة الغاذية في نهاية الأسبوع الثالث، تعطي الجذوع الزغابية الثانوية والثالثية منظر الأرومة الغاذية شكلاً شعاعياً وأما الفضوات الزغابية التي توجد في طبقة الأرومات الغاذية الخلوية فتكون مبطنة بالمَدمَج الخلوي (المخلى) وتحيط الخلايا الأرومية الغاذية بالأرومة الغاذية تماماً وتتصل مباشرة مع البطانة الرحمية. ويكبر الجنين في الجوف المشيمي وينمو نتيجة اتصاله بسويقة الاتصال.

ملخّص Summary

إنّ أكثر الحوادث خصوصية تحدث أثناء الأسبوع الثالث هو تكوين المُعَيْدة والذي يبدأ مع ظهور التلم البدائي وتوجد على نهايته الرأسية العقدة البدائية وتتحرك في منطقة العقدة والتلم الخلايا الأرومية الظاهرة باتجاه الداخل (الانغلاف) لتكوين الطبقات الجديدة، أي الأديم الباطن والأديم المتوسط، ومن هنا نجد أنّ الأرومة الظاهرة هي منشأ

الطبقات الإنتاشية الثلاثة في الجنين. وتهاجر خلايا الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة داخل الجنين بين الطبقتين الإنتاشيتين الأخريتين حتـــى تؤسس الاتصال مع الأديم المتوسط خارج الجنين مغطية الكيس المُحِّيّ والسَّلى (الشكل 3.4 و 4.4).



الشكل 18.4: زغابات جذعة (SV) تمتد من الصفيحة المشيمية (CP) إلى الصفيحة القاعدية (BP) وتتمثل الزغابات الانتهائية (الأسهم) بفروع ناعمة تنطلق من الزغابات الجذعة.

وتنغلف الخلايا الحبلية الطليعية في الوهدة البدائية متحركة للأمام حتـــى تصل إلى الصفيحة الحبلية الطليعية، ثم تُقْحِمُ ذاتها في الأديم الباطن على أنها تشكل الصفيحة القردودية (الحبلية الظهرية) (الشكل 4.4) ومع تقدم التطور تنفصل الصفيحة عن الأديم الباطن ويتشكل الحبل الصلب أوالقردود. وهي تشكل محوراً متوسطاً يخدم كقاعدة للهيكل المحوري (الشكل 4.4)، وتتوطد نهايتا الجنين الرأسية والذَّنَبِيَّة قبل تشكل نهايتـــي التلم البدائي. وهكذا تقوم الخلايا في الأُرَيْمَة التحتانية (الأديم الباطن بعد ذلك) في المنطقة الرأسية من القرص بتشكيل

الأدم الباطن الحَشَويّ الأمامي والذي يُعَبِّرُ عن جينات تكوين الرأس، بما في ذلك OTX2 HESX1, LIM1, والعامل المفرز سربيروس creberus. وأما **النودال** فهو الجين العضو في عائلة TGF-ß من الجينات، وهو الذي يتنشط وينطلق في العمل ويحافظ على تكاملية العقدة والتلم. وأما BMP-4 وبوجود FGF فإنه يوجه الأدم المتوسط بطنياً أثناء تكوين المُعَيْدَة ولذلك يشكّل الصفيحة الأديمية المتوسطة الوساطانية والجانبية. ويعاكس كلٌ من الكوردين والنوغين والفوليستاتين نشاطَ BMP-4، مما يوجه الأدم المتوسط ظهرياً لتشكيل الحبل الظهري والقسيمات الجسدية في منطقة الرأس. وتتنظَّمُ هذه التركيبات في أكثر من منطقة ذنبية بوساطة جين البراكوري (T)، ويتنظَّم عدم التناظر بين اليسار واليمين بوساطة الجينات الشلالية. أولاً: يُفرَز FGF-8 من خلايا العقدة والتلم بما في ذلك تعابير النودال وLefty-2 من الجانب الأيسر، وتنظم هذه الجينات وتدعم عمل عامل الانتساخ PITX2 المسؤول عن توطيد الجانب الأيسر.

تتحرك خلايا الأرومة الظاهرة عبر العقدة والتلم بعد السيطرة عليها من مواضعها لتصبح أنماطاً نوعية من الأدم المتوسط والأدم الباطن. وهكذا أصبح من الممكن وضع خريطة المصير للأرومة الظاهرة والتـــي تظهر هذا النموذج (الشكل 11.4).

وتتوطد في نهاية الأسبوع الثالث ثلاث طبقات إنتاشية أساسية التـــي تتألف من الأدم الظاهر والأدم المتوسط والأدم الباطن في منطقة الرأس ثم تتابع العمليات والتطورات لإنتاج هذه الطبقات الإنتاشية في أكثر المناطق ذنبية من الجنين حتـــى نهاية الأسبوع الرابع. وتبدأ النسج والأعضاء بالتمايز وبالاتجاه من الرأس إلى الذنب حيث يستمر تكوين المُعَيْدَة.

وتتطور الأرومة الغاذية بسرعة في هذا الوقت، وتحتوي الزغابات الأولية على لب لُحْمي متوسطي mlsenchymal متنـــي حيث تنشأ الشعريات الصغيرة (الشكل 17.4) وعندما تتصل هذه الشعريات الزغابية بشعريات الصفيحة المشيمية وسويقة الاتصال يصبح الجهاز الزغابـــي جاهزاً لتقديم الغذيات والأكسجين للجنين (الشكل 17.4).

مشاكل للحل

1. تناولت امرأة عمرها 22 سنة كميات كبيرة من الكحول في إحدى الحفلات وفقدت

الوعي، وبعد ثلاثة أسابيع لم ترَ دورتها الشهرية التالية، وكان تفاعل الحمل إيجابياً، هل عليها أن تهتم بما شربته من كحول وأثره على جنينها؟

2. كشف الفحص بالصدى كتلة كبيرة قرب العجز لدى جنين أنثى في الأسبوع 28. ماذا يمكن أن يكون منشأ هذه الكتلة؟ وما نمط النسج التـــي يمكن أن تحتويها؟

3. كشف الفحص بالصدى تطوراً ممتازاً لدى جنين في منطقته الوجهية والصدرية، ولكن كان هناك شذوذ في المنطقة الذَّنَبِيَّة ، ولا توجد كليتان ، وثمة فقدان للفقرات القطنية والعجزية كذلك مع التحام الأطراف الخلفية. فما العمليات التـــي اضطربت لتسبب حدوث مثل هذا العيب؟

4. لدى طفل حالة تعدد الطحال مع شذوذ في وضع القلب، فكيف يمكن الربط بين هذين الشذوذين تطورياً، ومتـــى نشأ كل منهما؟ هل تعتقد أنّ هناك عيوباً أخرى يمكن وجودها معهما؟ ما الجينات التـــي يمكن أن تسبب مثل هذه الأحداث؟ ومتـــى يمكن أن يكون بدؤها أثناء التطور الجنينـــي؟

قراءات مقترحة

Augustine K, Liu ET, Sadler TW: Antisense attenuation of Wnt-1 and Wnt-3a expression in whole embryo culture reveals roles for these genes in craniofacial, spinal cord, and cardiac morphogenesis. *Dev Genet* 14:500, 1993.

Beddington RSP: The origin of the foetal tissues during gastrulation in the rodent. *In* Johnson MH (ed): *Development in Mammals.* New York, Elsevier, 99:1, 1983.

Beddington RSP: Induction of a second neural axis by the mouse node. *Development* 120:613, 1994.

Beddington RSP, Robertson RJ: Anterior patterning in the mouse. *Trends Genet* 14:277, 1998.

Bellairs R: The primitive streak. *Anat Embryol* 174:1, 1986.

De Robertis EM, Sasai Y: A common plan for dorsoventral patterning in *Bilateria. Nature* 380:37, 1996.

Herrmann BG: Expression pattern of the brachyuria gene in whole mount TWis/TWis mutant embryos. *Development* 13:913, 1991.

Holzgreve W, Flake AW, Langer JC: The fetus with sacrococcygeal teratoma. *In* Harrison MR, Gollus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment.* Philadelphia, WB Saunders, 1991.

King BF, Mais JJ: Developmental changes in rhesus monkey placental villi and cell columns. *Anat Embryol* 165:361, 1982.

Meyers EN, Martin GR: Differences in left-right axis pathways in mouse and chick: Functions of FGF-8 and SHH. *Science* 285:403, 1999.

O'Rahilly R: *Developmental Stages in Human Embryos. Part A. Embryos of the First Three Weeks (Stages One to Nine).* Washington, DC, Carnegie Institution of Washington, 1973.

Stott D, Kisbert A, Herrmann BG: Rescue of the tail defect of *Brachyury* mice. *Genes Dev* 7:197, 1993.

Sulik KK, Lauder JM, Dehart DB: Brain malformations in prenatal mice following acute maternal ethanol administration. *Int J Dev Neurosci* 2:203, 1984.

Supp DM, Potter SS, Brueckner M: Molecular motors: The driving force behind mammalian left-right development. *Trends Cell Biol* 10:41, 2000.

Tam PPL, Bedding RSP: The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. *Development* 99:109, 1987.

الفصـــل الخامس

من الأسبوع الثالث إلى الأسبوع الثامن: الفترة المضغية

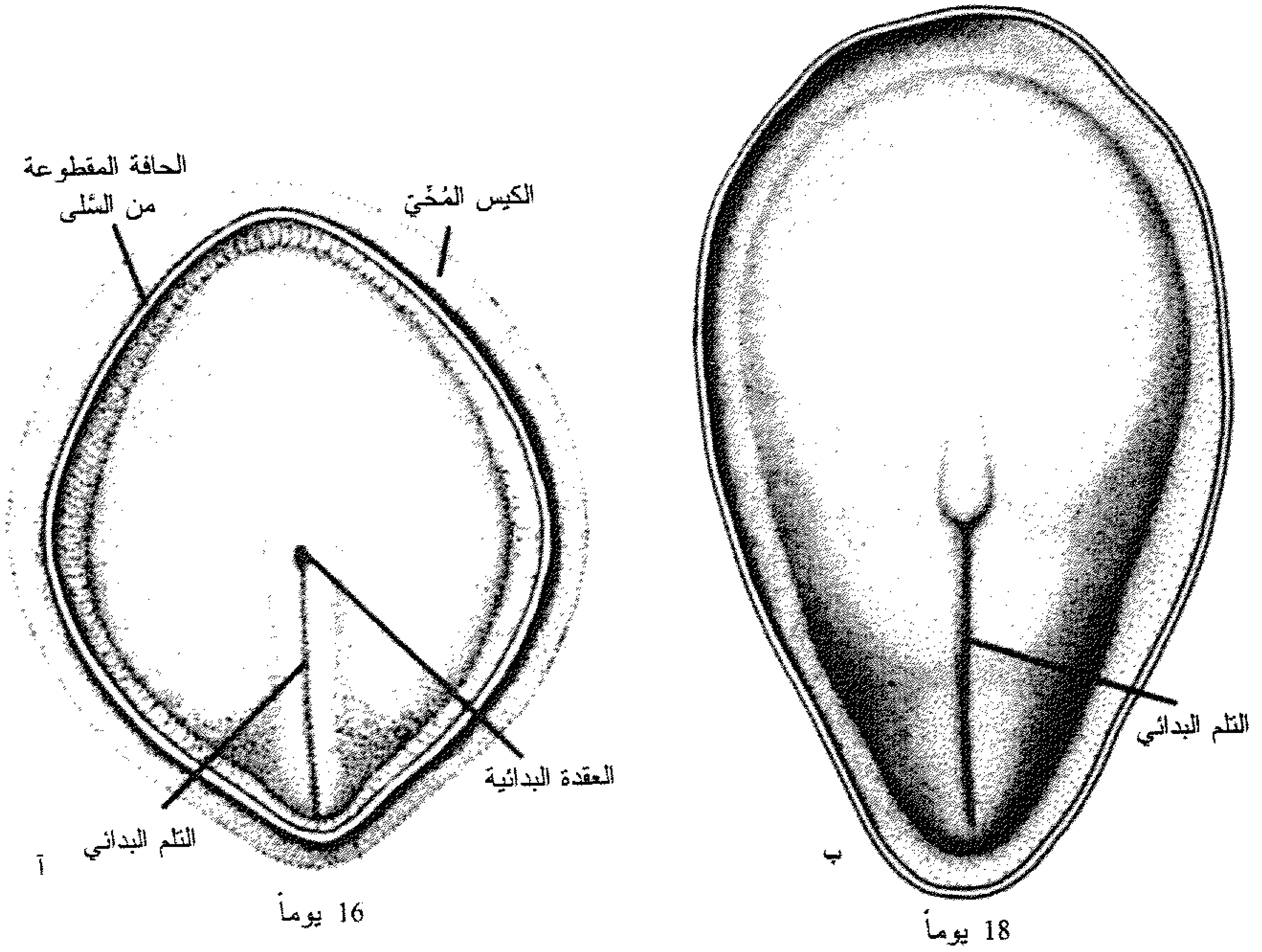
Third to Eighth Week: The Embryonic Period

تحدث **الفترة المضغية** أو فترة **تكوين الأعضاء** ابتداء من **الأسبوع الثالث حتـــى الأسبوع الثامن** من التطور، وهو الزمن الذي تقوم فيه الطبقات الإنتاشية الثلاثة (**الأديم الظاهر والأديـــم المتوسط والأديـــم الباطن**) بتوليد عدد من الأنسجة والأعضاء الخاصة. وتتأسس في نهاية الفترة المضغية الأجهزة الرئيسية من الأعضاء، وتظهـــر الأشكال الرئيسيـــة للجسم الخارجي والتـــي تتميّز في نهاية الشهر الثانـــي.

مشتقاتُ الطبقةِ الإنتاشيةِ الأديمِيَّةِ الظاهرةِ

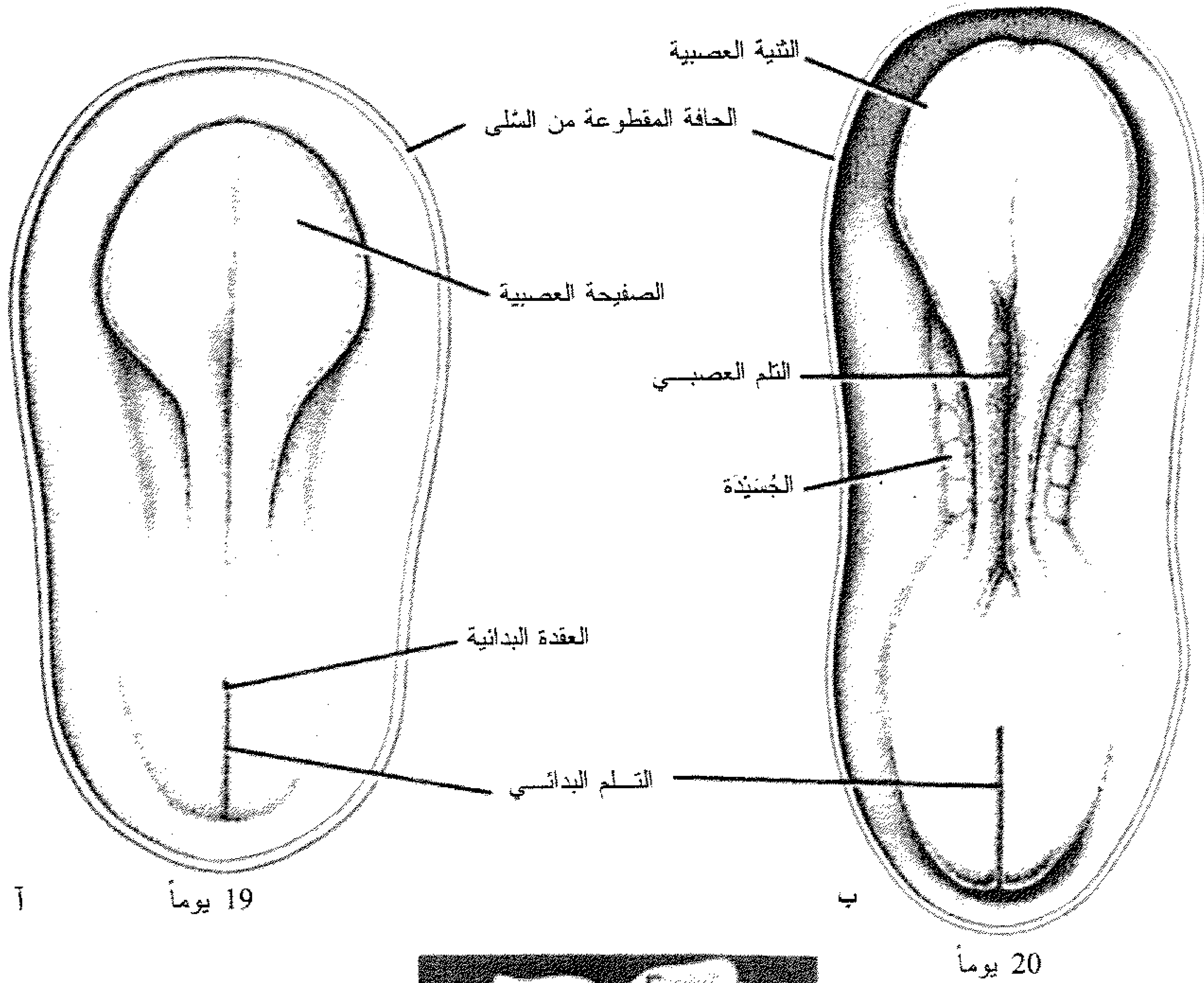
Derivatives of the Ectodermal Germ Layer

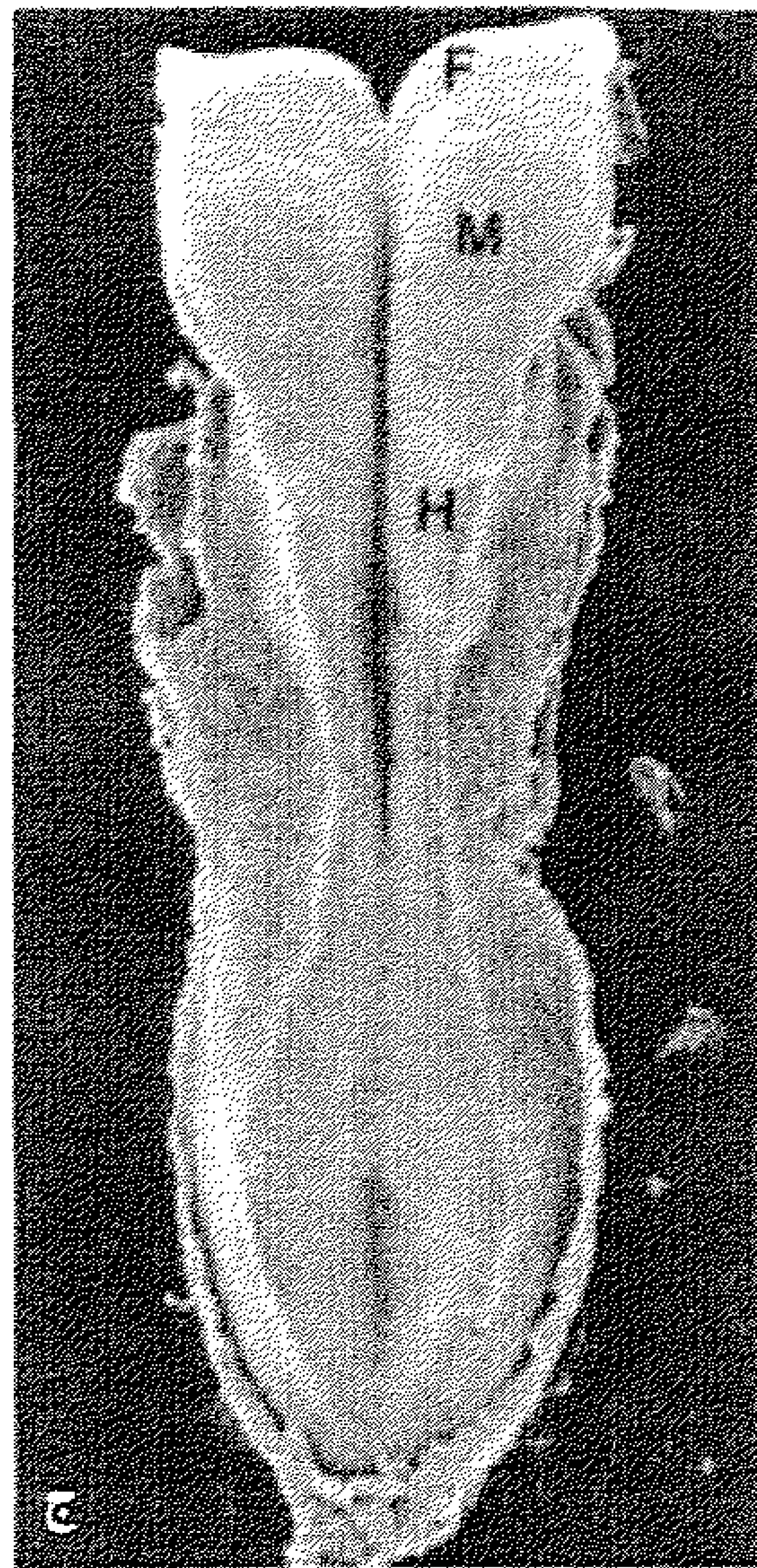
تأخذ الطبقة الإنتاشية الأديميـــة الظاهرة في بداية الأسبوع الثالث من التطور شكل القرص الأوســـع والأعرض فـــي المنطقة الرأسية من **المنطقة الذَّنَبِـــيَّة** (الشكل 1.5) ، ويـــحرض ظهور الحبل الظهري والأديم المتوسط الحبلي الطليعي طبقة الأديم الظاهر التـــي تعلوه بالتخثـــن وتشكيل الصفيحة





الشكل 1.5: آ. منظر ظهري للجنين السابق للجسيدة Presomite في اليوم 16، يشاهد فيه التلم البدائي والعقدة البدائية. **ب**. منظر ظهري للجنين السابق للجسيدة Presomite في اليوم 18، يشبه فيه الجنين شكلَ الكمثرى ويكون فيه اتساع المنطقة الرأسية أكثر منه في المنطقة الذَّنَبيَّة. ج. منظر ظهري لجنين بشري في اليوم 18، لاحظ العقدة البدائية ويمتد منها للأمام الحبل الظهري، ويظهر الكيس المُحِّيّ مرقطاً نوعاً ما، ويبلغ طول الجنين 1.25 مم وأقصى عرض له 0.68 مم.





الشكل 2.5: آ. منظر ظهري للجنين السابق للحسيدة Presomite – مرحلة متأخرة (19 يوماً تقريباً)، وقد أزيل السَّلى، وتشاهد الصفيحة العصبية واضحة. **ب**. منظر ظهري لجنين بشري في اليوم العشرين تقريباً تظهر فيه الجسيدات وتشكل التلم العصبـــي والثنيات العصبية. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين الفأر (يقارب 20 يوماً بشرياً) يظهر المنظر النموذجي لمرحلة التلم العصبـــي. وقد عزلت الثنيات العصبية نفسها لتشكل الدماغ الأمامي (مقدم الدماغ: **F**) والدماغ المتوسط **M**، والدماغ الخلفي **H**.

العصبية (الشكل 2.5). وتخلق خلايا هذه الصفيحة الأديم الظاهر العصبـــي ويمثل تخليقها بداية العمليات التطورية لتكوين الجهاز العصبـــي.

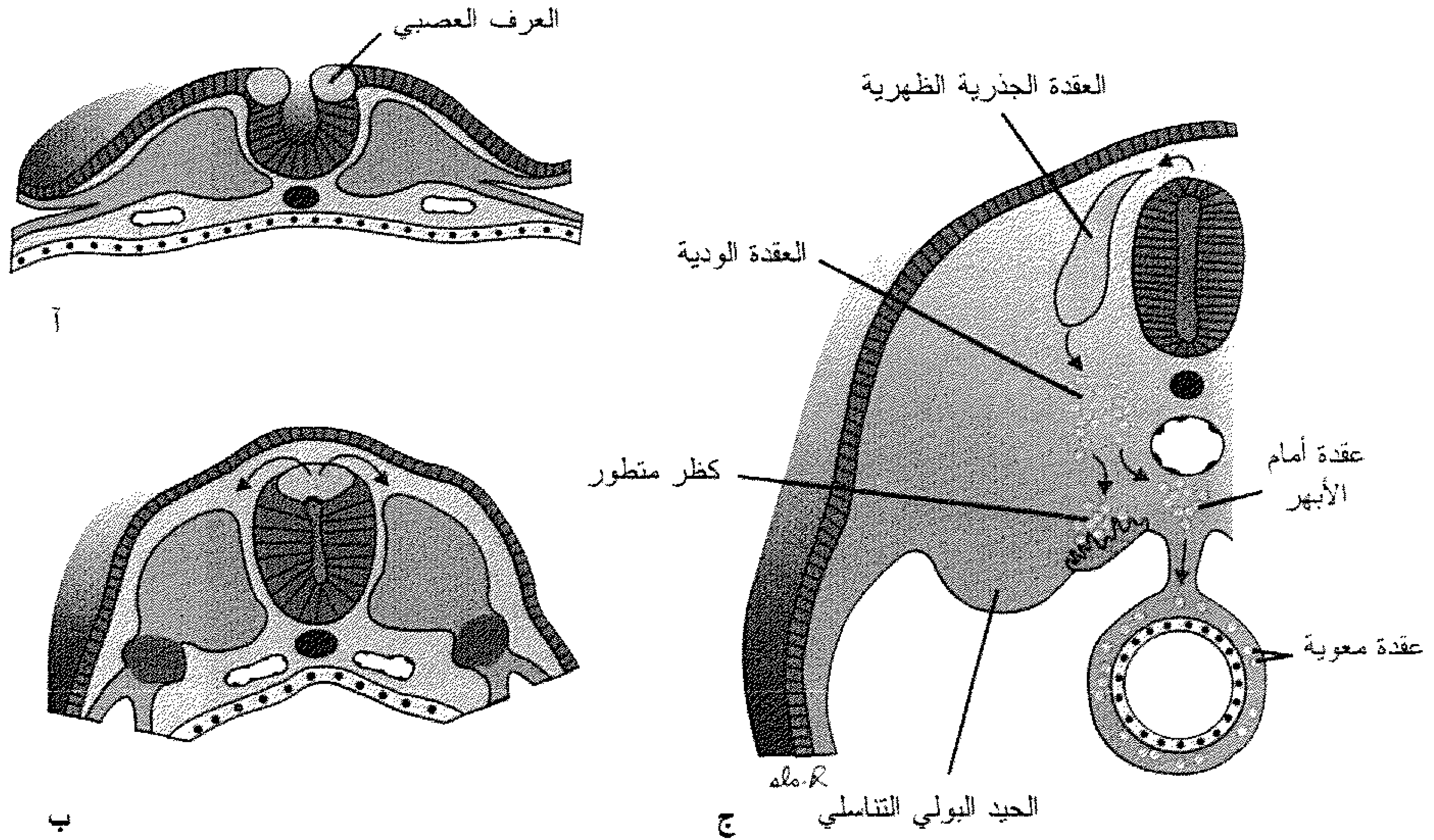
التنظيمُ الجزيئيُّ للتحريض العصبي
MOLECULAR REGULATION OF NEURAL INDUCTION

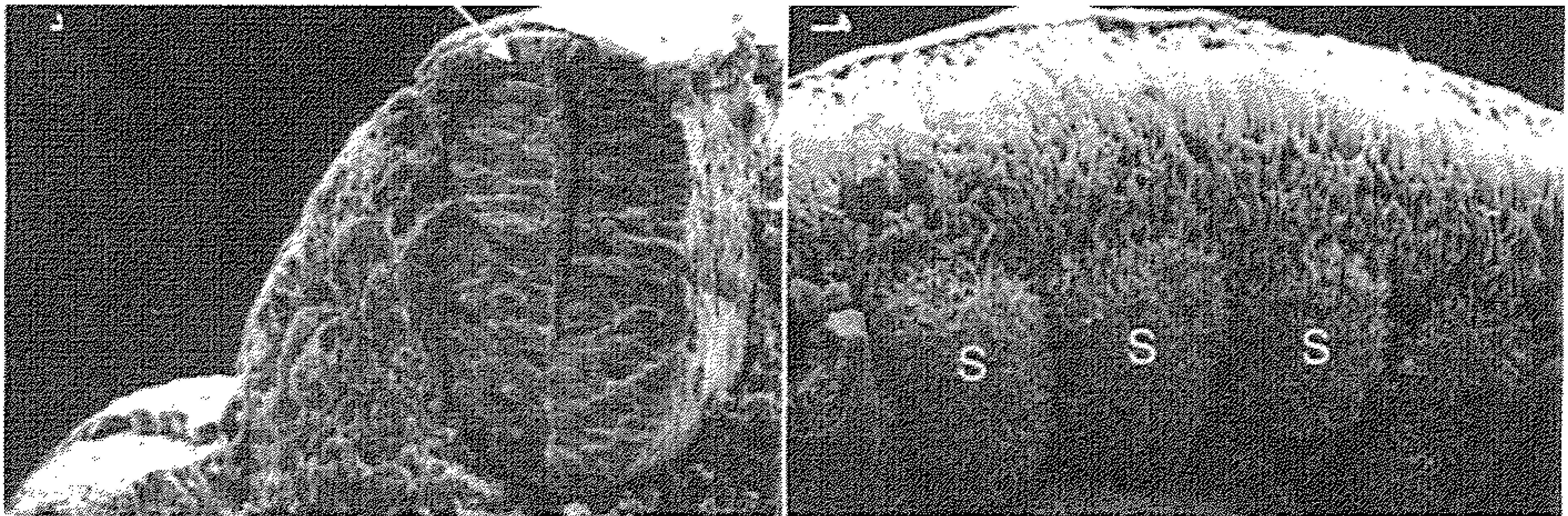
إنَّ إحصار نشاط **BMP-4** من عائلة **TGF-ß** مسؤول عن توجه الأديم الظاهر والمتوسط بطنياً وهو ما يُحَرِّضُ على تكوين الصفيحة العصبية. وهكذا بوجود BMP-4 الذي يتيح نفوذ الأديم المتوسط والأديم الظاهر من الجنين المُعَيْدي، فيصبح الأديم الظاهر ما يمثل البَشَرَة، ويكون الأديم المتوسط الطبقة الوسطانية والصفيحة الجانبية. فإذا كان BMP-4 مفقوداً أو معطلاً فإنَّ الأديم الظاهر يُكَوِّنُ الجهاز العصبـــي. وإنَّ إفراز ثلاث جزيئات أخرى، **النوغين والكوردين والفوليستاتين** تعطل هذا البروتين. وتوجد هذه البروتينات الثلاثة في المنظِّم (العقدة البدائية) والحبل الظهري والأديم المتوسط الحبلي الطليعي. وهي تُعَصْبِنُ الأديمَ الظاهرَ وتحث الأديم المتوسط ليصبح حبلاً ظهرياً وأديماً متوسطياً حول المحوري (تُظَهرِنُ الأديمَ المتوسِّطَ). ومهما يكن تحثُ هذه المحرضات العصبية على تكوين النسج العصبية من النمطين الدماغيين أي الدماغ الأمامي والدماغ المتوسط فقط. وأما تكوين تراكيب الصفيحة العصبية الذَّنَبِيَّة (الدماغ الخلفي والحبل الشوكي) فيعتمد على إفراز بروتينين هما: WNT-3a وFGF (عامل نمو مولد الليف). وبالإضافة إلى ذلك يبدو أنَّ حمض الريتينويك يقوم بدورٍ في تنظيم المحور الرأسي الذنبـــي إذ باستطاعته أن يسبب إعادة تخصيص القطع الرأسية باتجاه القطع الذَّنَبِيَّة بتنظيمه تعبير **الجينات المتماثلة الميدان البروتينـــي الدناوي** homeobox genes DNA (انظر الصفحة 125).

تَكَوُّنُ العُصَيْبَةِ NEURULATION

حالما يبدأ التحريض فإنَّ الصفيحة العصبية المتطاولة والتـــي تشبه **الخفَّافة** تمتد تدريجياً باتجاه التلم البدائي في نهاية الأسبوع الثالث (الشكل 2.5ب وج)، وتصبح الحواف الجانبية من الصفيحة العصبية في نهاية الأسبوع الثالث أكثر ارتفاعاً لتشكل الثنيتين العصبيتين بينما تشكل المنطقة الوسطى المنخفضة التلمَ العصبـــي (الشكل 2.5 والشكل 3.5آ وب والشكل 4.5).

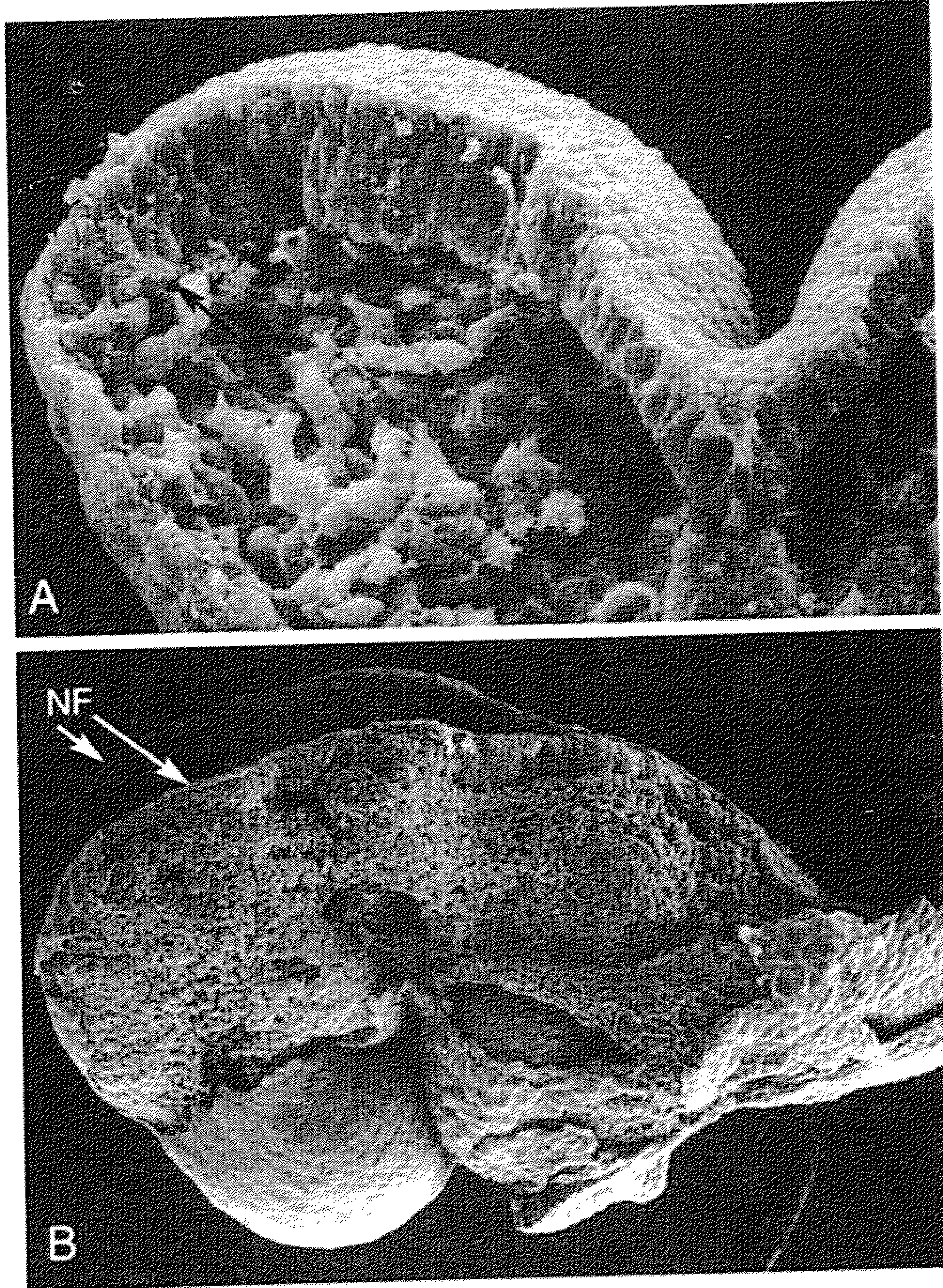
وتقترب الثنيتان العصبيتان من بعضهما تدريجياً باتجاه الخط المتوسط حيث تلتحمان (الشكل 3.5ج). ويبدأ الاندماج في المنطقة الرقبية (الجُسَيْدَة الخامسة) ثم يتتابع رأسياً وذنبياً (الشكلان 5.5 و6.5). ويتشكل نتيجة ذلك الأنبوب العصبـــي. ولكي يتم الالتحام كاملاً فإنَّ النهايتين





الشكل 3.5: تتشكل خلايا العرف العصبـــي في الحبل الشوكي (النخاع) وهجرتها، **آ** و**ب**. تتشكل خلايا العرف في ذروة الثنيتين العصبيتين ولا تهاجر بعيداً عن هذه المنطقة حتـــى تمام انغلاق الأنبوب العصبـــي. **ج**. تسهم هذه الخلايا بعد الهجرة بمنظومة من البنـــى المتغايرة المنشأ بما في ذلك عقد الجذور الظهرية وعقد السلسلة الودية ولب الكظر ونسج أخرى (الجدول 1.5). **د**. صورة بالمجهر الإلكترونـــي تفريسية لجنين فأر، يمكن أن تشاهد خلايا العرف التـــي توجد في ذروة الأنبوب العصبـــي المغلق مهاجرة إلى مناطق بعيدة عن هذه المنطقة (السهم). **هـــ**. منظر جانبـــي بعد إزالة الأديم الظاهر المغطي، وتظهر خلايا العرف المولدة لليف متجهةً إلى أسفل جوانب الأنبوب العصبـــي (S: الجُسَيْدات).

الرأسية والذَّنَبِيَّة من الأنبوب العصبـــي تتصلان بالجوف السَّلَويّ عن طريق الثقبتين العصبيتين الرأسية والذَّنَبِيَّة على التوالي. (الشكل 5.5، والشكل 6.5آ والشكل 7.5). ويحدث انغلاق الثقبة الرأسية في اليوم 25 تقريباً (مرحلة 18-20 جُسَيْدَة) وأما الثقبة العصبية الخلفية فتنغلق في اليوم 27 (مرحلة 25 جُسَيْدَة)، وعندئذ تتكون العُصَيْبَة ويصبح الجهاز العصبـــي المركزي



الشكل 4.5: **A**. مقطع مستعرض عبر الثنيتين العصبيتين الرأسيتين لجنين الفأر: تهاجر خلايا العرف العصبـــي في ذروة الثنيتين (السهم) وتسهم في تشكيل اللحمة المتوسطية الرأسية الوجهية. **B**. منظر جانبـــي للثنيتين العصبيتين لجنين الفأر بعد نزع الأدم الظاهر السطحي ، ويمكن مشاهدة العديد من خلايا العرف العصبية وهي تغادر الثنيتين العصبيتين (NF) مهاجرة تحت الأدم الظاهر الذي تم نزعه، وهي لا تشبه خلايا العرف في منطقة النخاع الشوكي حيث تخرج خلايا العرف الرأسية من الثنيتين العصبيتين قبل التحامهما.

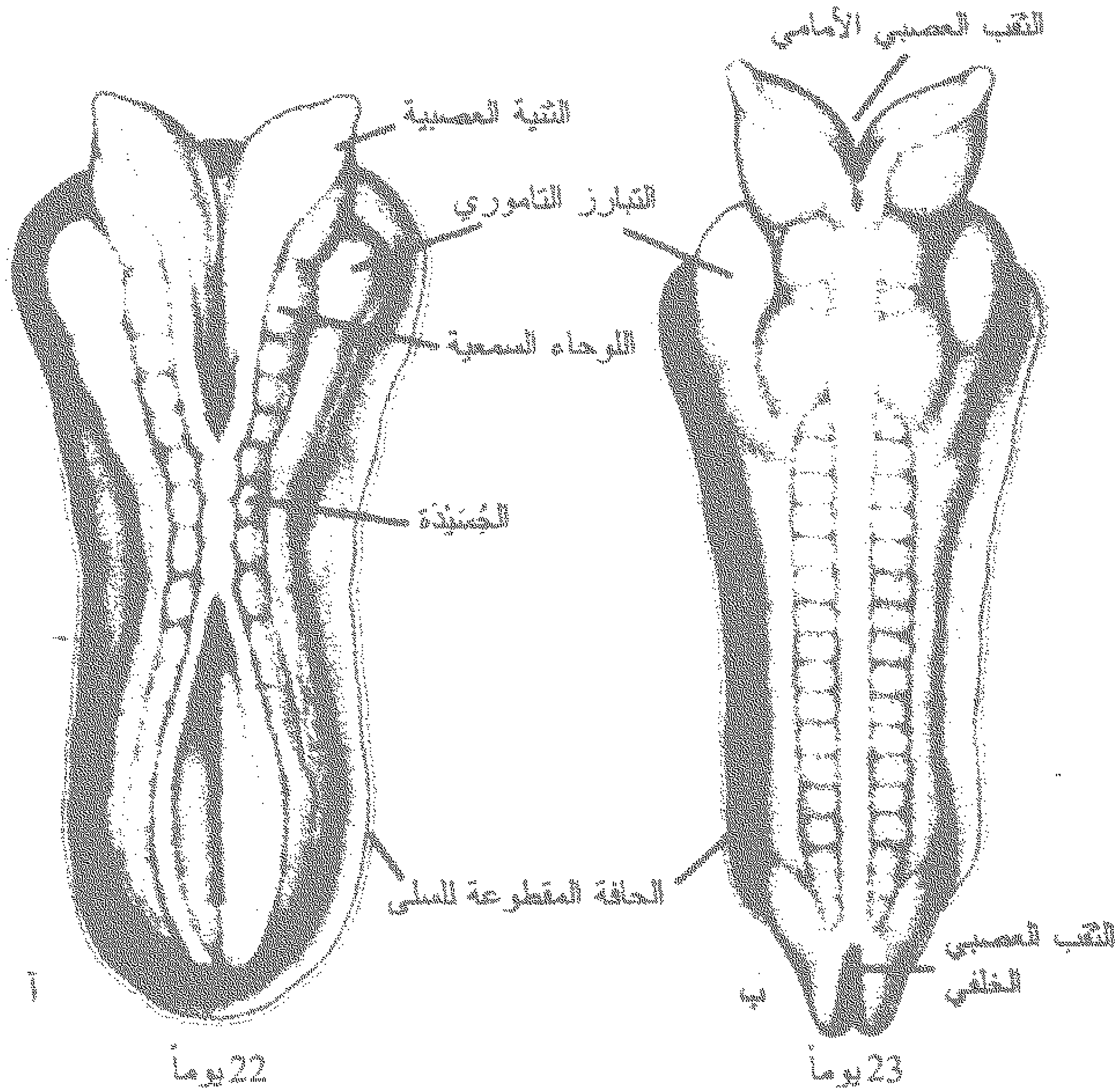
ممثلاً بتركيبٍ أنبوبـــي مغلق مع منطقة ذنبية ضيقة هي الحبل الشوكي أو النخاع وأما المنطقة الرأسية الأعرض فتتميز بوجود عدد من التوسعات هي الحويصلات الدماغية (انظر الفصل 19).

الجدول 1.5: مشتقات العرف العصبـــي

النسيج الضام وعظام الوجه والجمجمة
العقد العصبية الرأسية (انظر الجدول 2.19)
الخلايا C في الغدة الدرقية
الحجاب المخروطي الجذعي في القلب.
الأرومات السنية (بانيات العاج).
أدمة desmis الوجه والعنق.
العقد النخاعية (الجذور الظهرية)
العقد أمام الأبهر والسلسلة الودية
العقد اللاودية في الجهاز الهضمي
لب الكظر
خلايا شوان
الخلايا الدبقية
الأم العنكبوتية والأم الحنون من السحايا
الخلايا الميلانينية

عندما ترتفع الثنيتان العصبيتان ثم تلتحمان فإنَّ خلايا الحافتين الجانبيتين أو عُرْفُ الأديم الظاهر العصبـــي، تبدأ بالانفصال عن مجاورالها. هذه الجمهرة الخلوية، أي **العُرْفُ العصبـــي** (الشكلان 3.5 ,4.5)، ستتحول من خلايا ظهارية إلى لُحْمِيَّة متوسطية عندما تغادر الأديم الظاهر العصبـــي بفعل الهجرة النشيطة والانزياح لدخول الأديم المتوسط الذي يستبطنها. (تشير عبارة **الأديم المتوسط** هنا إلى الخلايا المشتقة من الأرومة الظاهرة والنسج خارج الجنينية، وأما **اللحمة المتوسطة** فتشير إلى النسيج الجنينـــي الضام المتعضي قليلاً بغض النظر عن منشئه)، وتتركُ خلايا العرف في منطقة الجذع الثنيتين العصبيتين بعد غلق الأنبوب العصبـــي وقماجر باتجاه أحد طريقين: 1) طريق ظهري عبر الأدمة حيث تدخل الأديم الظاهر عبر ثقوب في الصفيحة القاعدية لتشكيل **الخلايا الميلانينية في** الجلد وحويصلات الشعر. 2)

طريق بطنـــي، عبر النصف الأمامي من كل جُسَيْدَة somite **لتصبح عقدة حسية، أعصاباً ودية ومعوية، وخلايا شوان، وخلايا اللب الكظري** (الشكل 3.5). وكذلك تتشكل خلايا العرف العصبـــي وتتشكل من الثنيتين العصبيتين الرأسيتين قبل انغلاق هذه المنطقة (الشكل 4.5) وتسهم هذه الخلايا في **الهيكل الرأسي الوجهي وعصبونات العقد الرأسية والخلايا الدبقية والخلايا الميلانينية** وأنماط خلوية أخرى (الجدول 1.5)، ويحتاج تحريض خلايا العرف العصبـــي تآثراً بين الأديم الظاهر العصبـــي والأديم الظاهر الذي يغطيه. ويبدو أن **البروتينات المخلقة للعظم** (BMPs) التـــي يفرزها الأديم الظاهر غير العصبـــي هي التـــي تطلق عمليات التحريض. وينشأ عن خلايا العرف منظومة متباينة من النسج كما يظهر في الجدول 1.5 (انظر الصفحة 109).



الشكل 5.5: آ. منظر ظهري لجنين بشري في اليوم 22 تقريباً، وتشاهد عليه سبع جسيدات somite في كل جانب من الأنبوب العصبـــي. **ب**. منظر ظهري لجنين بشري في اليوم 23 تقريباً، لاحظ التبارز التاموري في كل جانب من الخط المتوسط من الجزء الرأسي الجنينـــي.

وينغلق الأنبوب العصبـــي مع مرور الوقت، ويُشاهد في الجانبين أديمان ظاهريان متثخنان هما **اللوحاءان السمعيتان واللوحاءان العدسيتان** وذلك في المنطقة الرأسية من الجنين

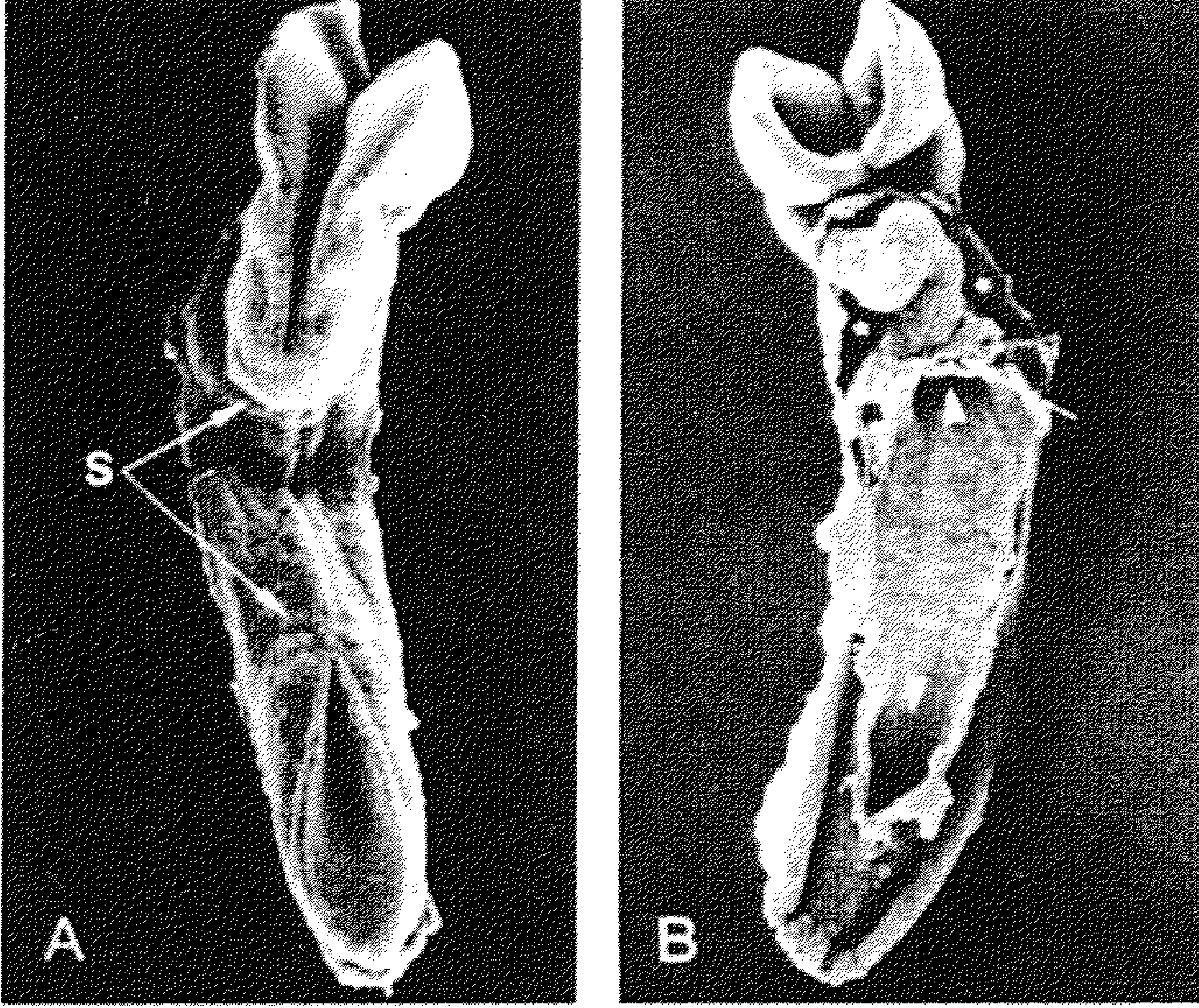
(الشكل 8.5ب)، ومع مزيد من التطور تنغلف اللوحاءان السمعيتان وتكوِّنان الحويصلين الأذنيين اللذين يتطوران إلى نسج ضرورية لتشكيل حاسة السمع والمحافظة على التوازن (انظر الفصل 16)، وفي الوقت ذاته تقريباً تظهر اللوحاءان العدسيتان اللتان تنغلفان وتكونان العدستين العينيتين خلال الأسبوع الخامس (انظر الفصل 17).

وبعبارات عامة: تُنشئ الطبقة الإنتاشية الأديمية الظاهرة أعضاء ونسجاً تحافظ على التماس مع العالم الخارجي: (آ) الجهاز العصبي المركزي (ب) الجهاز العصبي المحيطي (ج) الظهارة الحسية للأذن والأنف والعين (د) البشرة أو الجلد بما في ذلك الشعر والأظفار. وبالإضافة إلى ذلك تنشئ الغدد تحت الجلد والغدد الثديية والغدة النخامية وميناء الأسنان.

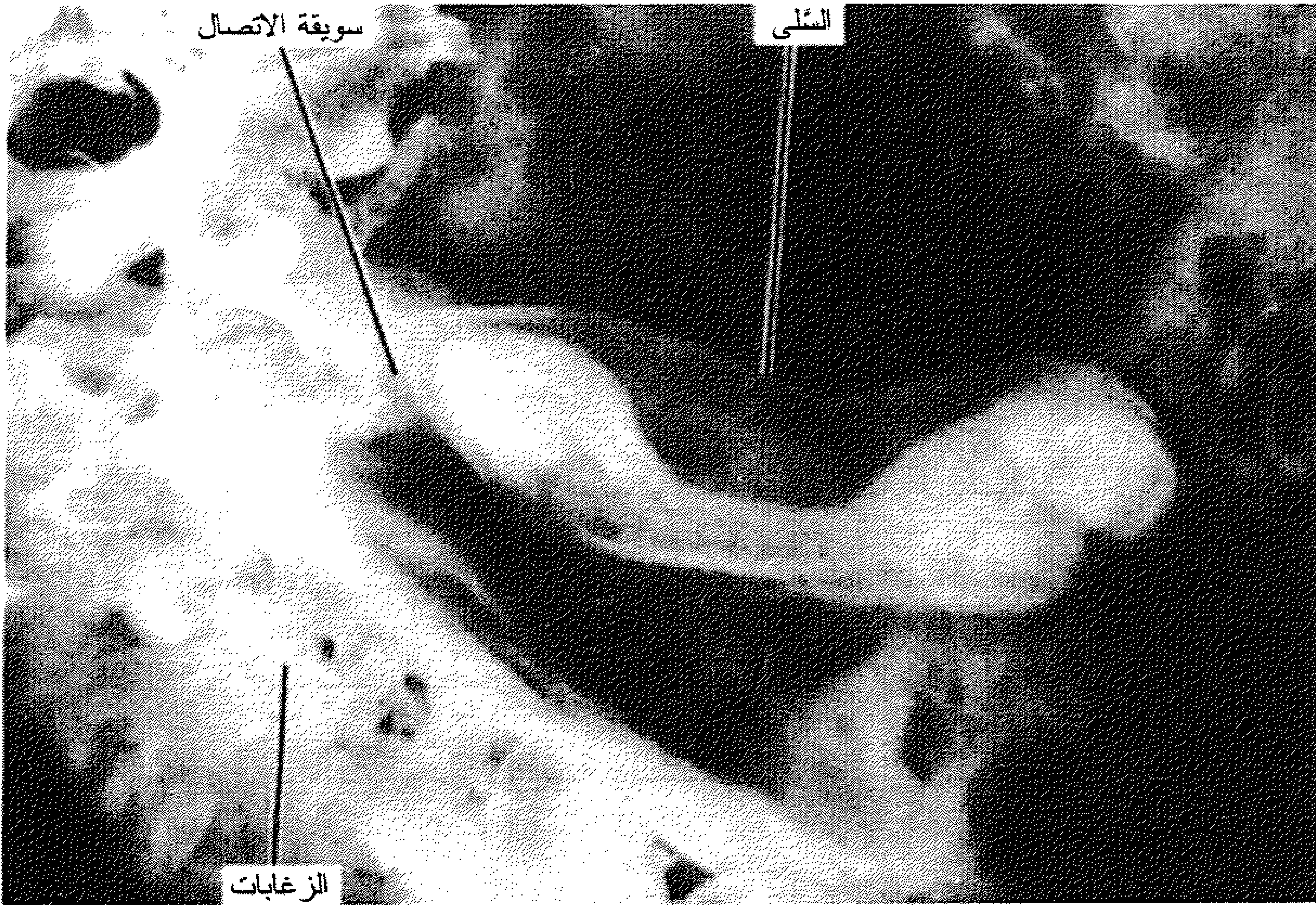
مُشتقّاتُ الطبقةِ الإنتاشيةِ الأديميَّةِ المتوسطة

Derivatives of the Mesodermal Germ Layer

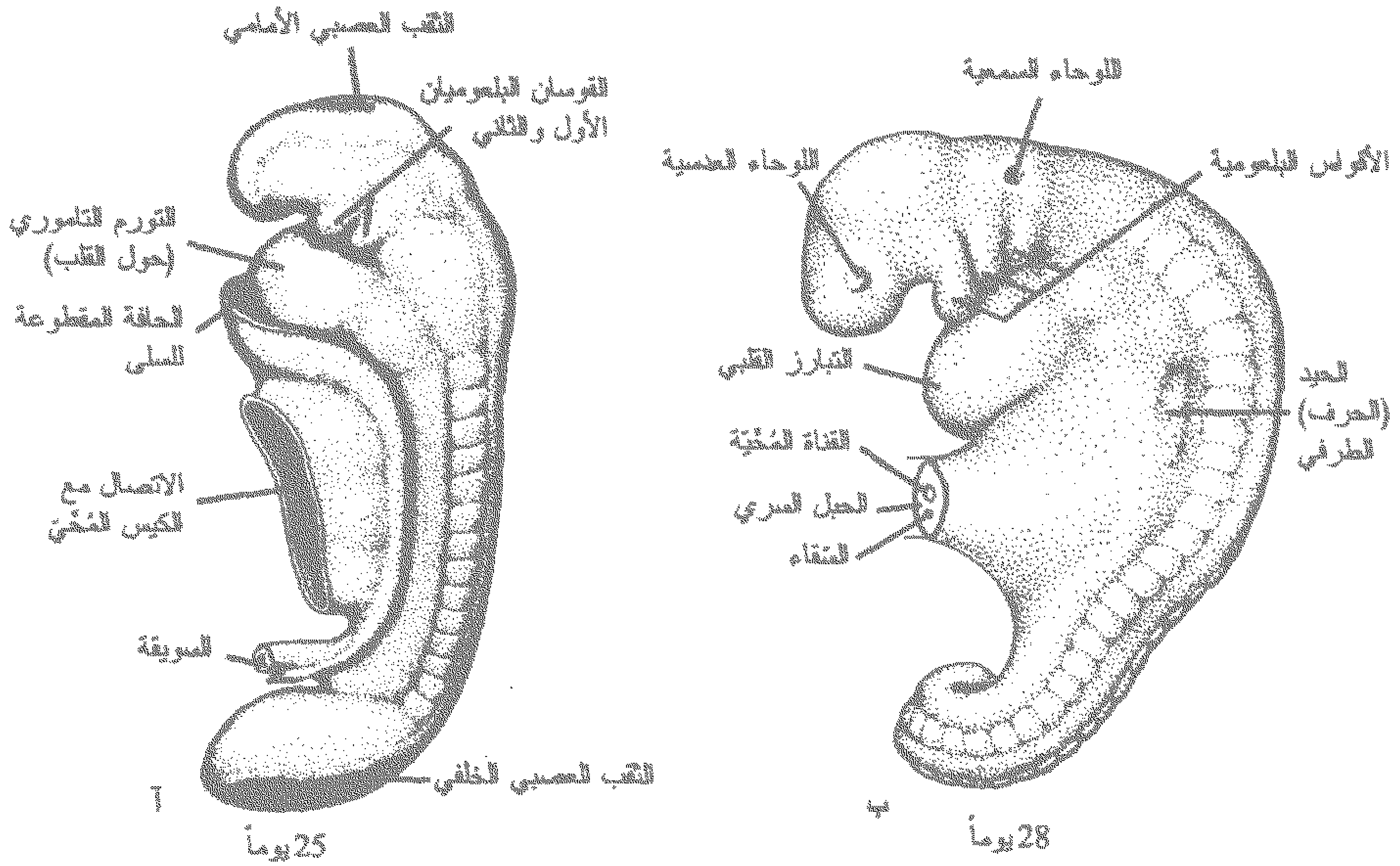
تشكل خلايا الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة في البدء، طبقة صفيحية رقيقة من نسيج ذي حبكة رخوة في جانبي الخط المتوسط (الشكل 9.5آ)، وتتكاثر في جميع الحالات الخلايا القريبة من الخط المتوسط وتشكل صفيحة متثخنة من النسج تعرف باسم **الأديم المتوسط** المجاور للمحور في حوالي اليوم السابع عشر (الشكل 9.5ب)، وكلما اتجهنا وحشياً فإنَّ طبقة الأديم المتوسط تبقى رقيقة وتسمى **الصفيحة الجانبية**. ومع ظهور الأجواف الخلوية الداخلية والتحامها في الصفيحة الجانبية ينقسم هذا النسيج إلى طبقتين (الشكل 9.5ب وج) هما: (آ) طبقة متمادية من الأديم المتوسط المغطي للسلى وتسمى **طبقة الأديم المتوسط الجدارية أو الجسدية**، (ب) طبقة متمادية مع الأديم المتوسط المغطي للكيس المُحِّيّ تعرف باسم **طبقة الأديم المتوسط الحَشَوِيّة** (الشكل 9.5ج ود والشكل 5.10). وتبطن هاتان الطبقتان معاً جوفاً حديث التشكل هو **الجوف الجنيني الداخلي** المتمادي مع الجوف خارج الجنيني في جانبي الجنين. وأما **الأديم المتوسط الوسطاني** فيتصل بالأديم المتوسط المجاور للمحور وبالصفيحة الجانبية (الشكل 9.5ب ود والشكل 10.5).



الشكل 6.5: منظران **A**. ظهري و B بطنـــي لجنين الفأر (اليوم 22 تقريباً لجنين بشري)، في المنظر **A**: تنغلق الميزابة العصبية في الاتجاهين الرأسي والذنبـــي وتتخوصر بأزواج من الجُسَيْدات somite (S)، وفي المنظر **B**. يُظهِرُ الجنين ذاته تَشكّلَ الأنبوب المعوي مع بوابات معوية أمامية وخلفية (رؤوس الأسهم)، القلب **(H)** في الجوف التاموري (حول القلبـــي) (النجوم) والحجاب المستعرض (السهم) ويمثل بداءة الحجاب (انظر الفصل 11) وتبقى الثنيتان العصبيتان مفتوحتين وتكشفان منطقتـــي مقدم الدماغ والدماغ المتوسط.



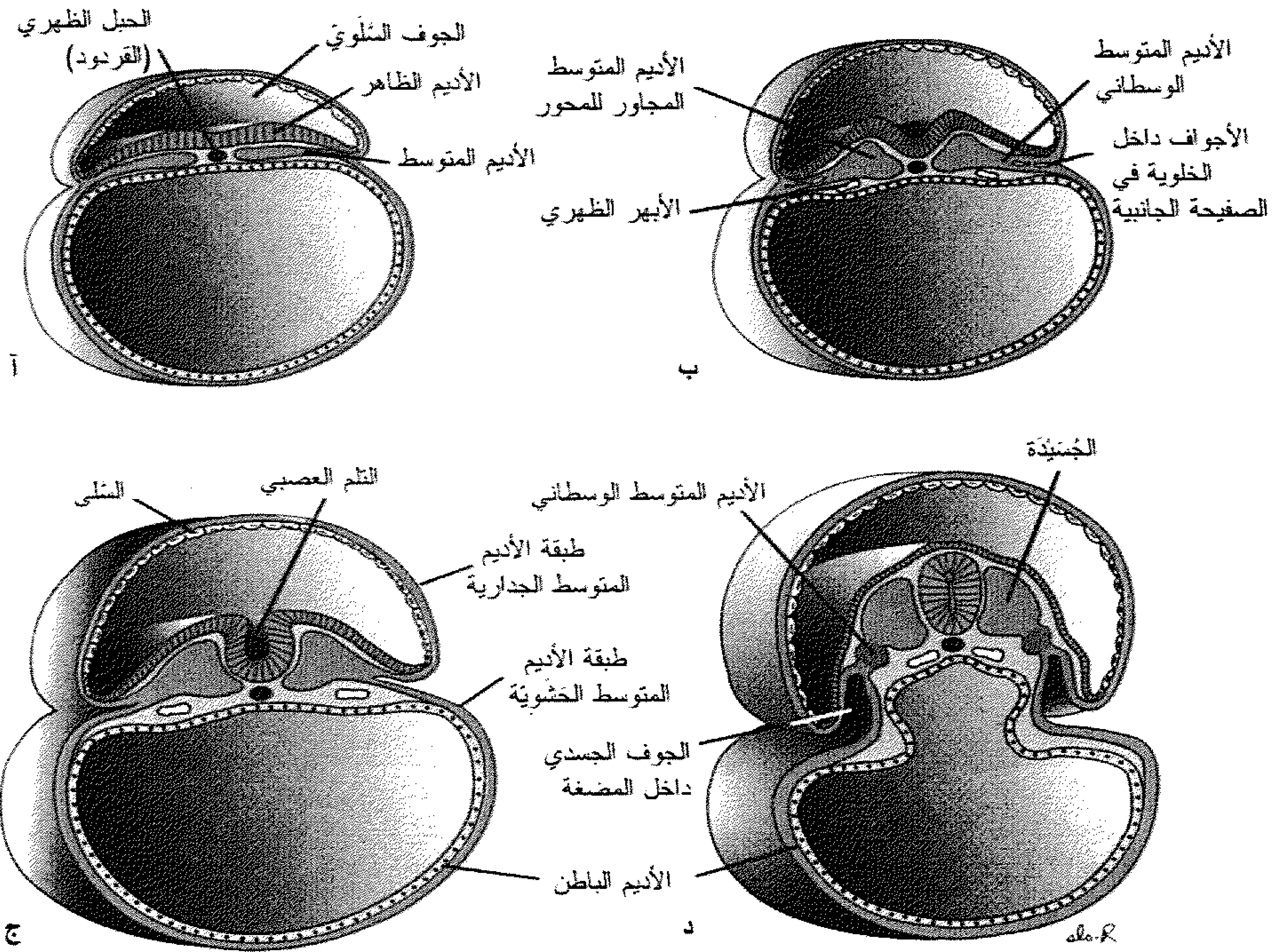
الشكل 7.5: جنين ذو 12-13 جُسَيْدَة (في اليوم 23 تقريباً) والجنين ضمن كيسه السَّلَويّ ويتصل بالمشيمة بسويقة الاتصال، لاحظ الزغابات المشيمية الجيدة التطور.



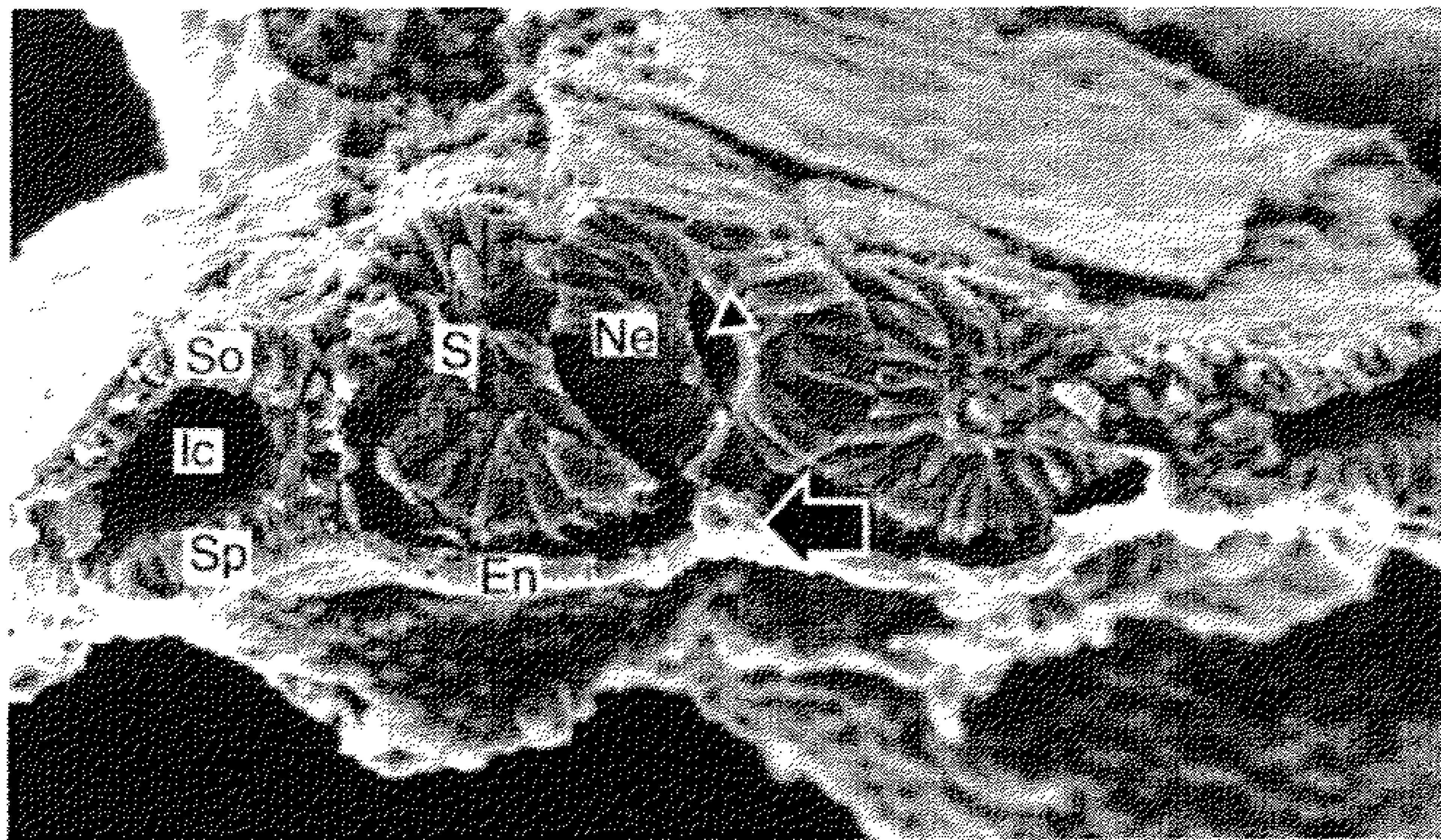
الشكل 8.5: آ. منظر جانبـي لجنين ذي 14 جُسَيْدَة (في اليوم 25 تقريباً) لاحظ تبارز المنطقة التامورية والقوسين البلعوميين الأول والثانـي. **ب**. الجانب الأيسر من جنين ذي 25 جُسَيْدَة وتشاهد في اليوم 28 تقريباً الأقواس البلعومية الثلاثة الأولى واللوحاء placode العدسية واللوحاء السمعية.

الأديمُ المتوسِّطُ المجاورُ للمِحْوَرِ PARAXIAL MESODERM

يتعضى الأديم المتوسط المجاور للمحور مع بداية الأسبوع الثالث على شكل قطع تعرف باسم **القُسَيْمات الجسدية** التـي تظهر أولاً في المنطقة الرأسية من الجنين، ويستمر تكوينها رأسياً ذنبياً، ويشتمل كل قُسَيْم جسدي على خلايا أديمية متوسطة تترتب بصورة دوامات متراكزة حول مركز الوحدة. وترتبط هذه القسيمات في منطقة الرأس مع قطع من الصفيحات العصبية لتشكل القسيمات العصبية وتسهم في تكوين اللحمة المتوسطة للرأس (انظر الفصل 15). ويزداد التعضي تقدماً ليشكل الجُسَيْدات انطلاقاً من المنطقة القذالية باتجاه المنطقة الذَّنَبِيَّة. وينشأ أول زوج من الجُسَيْدات في المنطقة القذالية من الجنين في حوالي اليوم العشرين من التطور. وتظهر بعد ذلك جسيدات جديدة متتالية بالاتجاه الرأسي الذنبـي وبمعدل ثلاثة أزواج يومياً حتـى نهاية الأسبوع الخامس حيث يوجد 42-44 زوجاً من الجُسَيْدات (الأشكال: 3.5 و5.5 و8.5)، منها أربع جُسَيْدات قذالية وثمانـي جسيدات رقبية



الشكل 9.5: مقطع مستعرض يظهر تطور الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة. آ. اليوم 17، **ب**. اليوم 19 **ج**. اليوم 20 **د**. اليوم 21. ينشأ عن الصفيحة الأديمية المتوسطة الرقيقة الأدم المتوسط المجاور للمحور (الجُسَيْدات المستقبلية)، والأدم المتوسط الوسطانـــي (الوحدات الإفرازية في المستقبل)، والصفيحة الجانبية التـــي تنقسم إلى طبقتين إحداهما جدارية والأخرى حشوية تبطن الجوف الجنينـــي الداخلي.



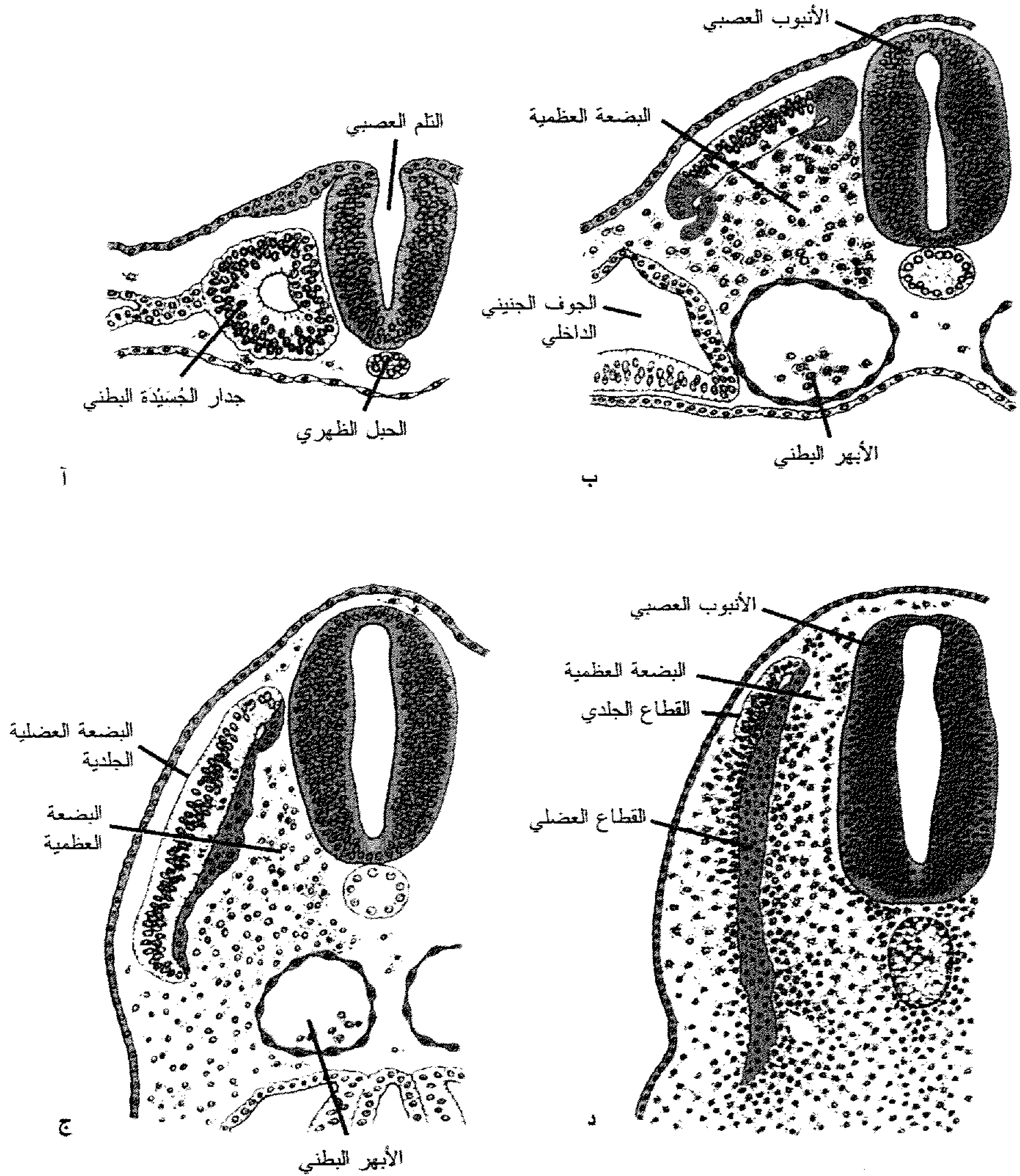
الشكل 10.5: المقاطع المستعرضة عبر الجُسَيْدات الرقبية لأجنة الفأر (تقريباً 21 يوماً بشرياً) كما تشاهد في المجهر الإلكترونـــي التفريسي؛ السهم: الحبل الظهري أو القردود؛ رأس السهم: القناة العصبية؛ **En**: الأدم الباطن؛ **IC**: الجوف الجنينـــي الداخلي؛ **Ne**: الأدم الظاهر العصبـــي؛ **S**: الجُسَيْدَة؛ **So**: الأدم المتوسط الجسدي؛ **Sp**: الأدم المتوسط الحَشَوِيّ.

واثنتا عشرة جُسَيْدَة ظهرية وخمس جسيدات قطنية وخمس جسيدات عجزية وثماني إلى عشر جسيدات عصعصية. وتختفي فيما بعد الجُسَيْدَة القذالية الأولى وبقية الجسيدات الخمسة إلى السبعة العصعصية الأخيرة ثم يشكل الباقي الهيكل المحوري (انظر الفصل الثامن)، ويتم التعبير عن عمر الجنين بعدد جسيداته أثناء هذه الفترة من النماء. ويظهر (الجدول 2.5) العمر التقريبي للجنين بحسب عدد الجُسَيْدات.

الجدول 2.5: عدد الجُسَيْدات الموافق لعمر الجنين التقريبي بالأيام

العمر التقريبي بالأيام	عدد الجُسَيْدات
20	4-1
21	7-4
22	10-7
23	13-10
24	17-13
25	20-17
26	23-20
27	26-23
28	29-26
30	35-34

وتفقد الخلايا التي تكون الجدران البطنية والوسطى من الجُسَيْدَة تعضيها المتراص وتصبح متعددة الأشكال مع بداية الأسبوع الرابع وتنتقل بموضعها لتحيط بالحبل الظهري (الشكل 11.5آ وب)، وتعرف هذه الخلايا إجمالاً **بالبضْعَة العظمية**، وتكوّن نسيجاً ذا حبكة رخوة هو **اللُّحْمَةُ المتَوَسِّطَةُ**. وتحيط بالنخاع والحبل الظهري لتكوين العمود الفقري (انظر الفصل 8)، وتهاجر الخلايا الموجودة في الموضع الظهري الجانبي من الجُسَيْدَة أيضاً كطلائع لعضلات الأطراف وجدار الجسم (الشكل 11.5ب)، وبعد هجرة هذه الخلايا العضلية وخلايا البضعة العظمية، تتكاثر الخلايا الموجودة في الموضع الظهري الإنسي من الجُسَيْدَة ثم تهاجر بالاتجاه البطني من الجانب البطني للظهارة الظهرية من الجُسَيْدَة لتشكيل طبقة جديدة تدعى الميوتوم Myotome (أو البضعة العضلية)، (الشكل 11.5ب وج)، ويُكّون ما



الشكل 11.5: مراحل تطور الجُسَيْدات آ. تترتب خلايا الأدم المتوسط حول الجوف الصغير. **ب**. تفقد خلايا الجدر البطنية والإنسية للجسيدات ترتيبها الظهاري وتهاجر باتجاه الحبل الظهري وتؤلف هذه الخلايا إجمالاً البضعة العظمية، وأما خلايا الجزء الظهري الجانبي فتهاجر كطليعة لعضلات الأطراف وجدار الجسم. وأما الخلايا الظهرية الإنسية فتهاجر تحت الظهارة الظهرية المتبقية من الجُسَيْدَة لتكوين القطاع العضلي (الميوتوم). ج. خلايا تكوّن البضعة العضلية وتستمر لتمتد تحت الظهارة الظهرية. **لا** بعد الامتداد البطني للبضعة العضلية تفقد خلايا القطاع الجلدي شكلها الظهاري البشري وتنتشر خارجياً تحت الأدم الظاهر المغطي لتكوين الأدمة desmis.

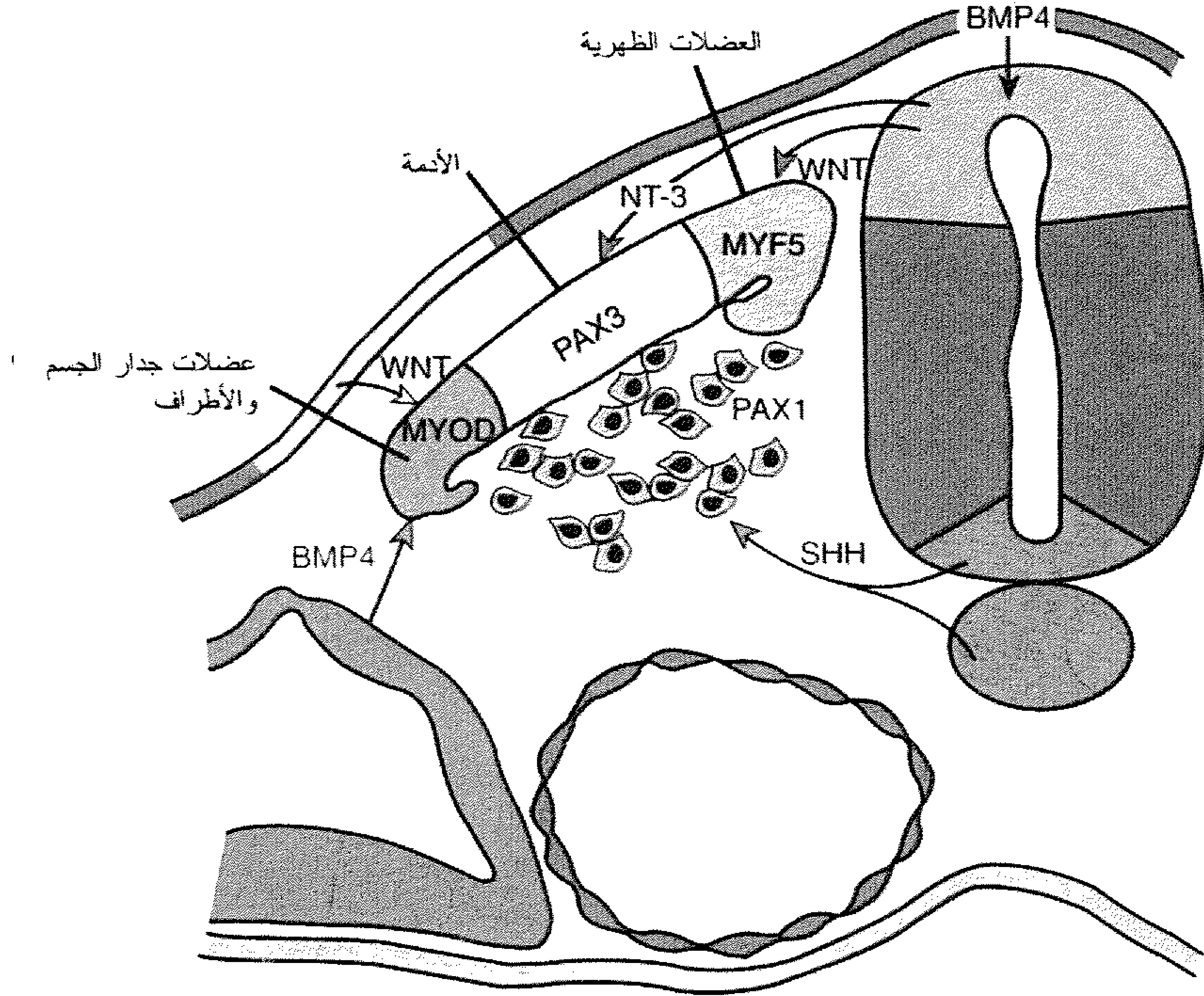
تبقى من الظهارة الظهرية ما يعرف بالبضعة الجلدية (الشكل 11.5ج). ويترتب كل ميوتوم Myotome منها قِطَعيًّا للمساهمة في تأليف عضلات الظهر (عضلات فوق المحور، انظر الفصل 9) بينما تختفي الصفات الجلدية لتشكل الجلد ببشرته وأدمته والنسيج تحت الجلد (انظر الفصل 18). والأكثر من ذلك تحتفظ كل بَضعَة عضلية أو جلدية Myotome بتعصيبها من قطعتها الأصلية التـــي نشأت عنها ولا عبرة في اتجاه هجرة الخلية ومصيرها. وهكذا فإنَّ لكل جُسَيْدَة **بضعتها العظمية** الخاصة بها (المكونات الغضروفية والعظمية)، وبضعتها العضلية الخاصة (مقدمة المكونات العضلية القطعية) **وقطاعها الجلدي** الخاص بها (المكون الجلدي القطعي) ولكل بَضْعة mytome عضلية وجلدية مكوناته العصبية القطاعية الخاصة به.

التنظيمُ الجُزيئيُّ لتمايزِ الجُسَيْدَة

Molecular Regulation of Somite Differentation

تنشأ الإشارات لتمايز الجُسَيْدَة من نسج التراكيب المجاورة بما في ذلك الحبل الظهري والأنبوب العصبـــي والجلد والأدم المتوسط للصفيحة الجانبية (الشكل 12.5). والبروتين المفرز كمنتج لجين ***القُنفُذ الصَّوْتـــي*** (***Shh***) والذي ينتجه الحبل الظهري والصفيحة الأرضية للأنبوب العصبـــي الذي يحرض البروتين البطنـــي الإنسي للجسيدة ليصبح البضعة العظمية. وحالما يحدث التحريض تعبّر خلايا البضعة العظمية بعامل الانتساخ ***PAX1*** والذي يطلق شلال الجينات المكونة للغضروف والعظم لتشكيل الفقرات. ويتم تنظيم تعبير ***PAX3*** بوساطة البروتينات **WNT** التـــي تنتج من الأنبوب العصبـــي الظهري، ويحدّد البضعة الجلدية العضلية من الجُسَيْدَة، وتستهدف البروتينات WNT التـــي تنتج من الأنبوب العصبـــي الظهري أيضاً القسم الظهري الإنسي من الجُسَيْدَة وتدفعها لبدء تعبير الجين الخاص بالعضلات ***MYF5*** ولتصبح العضلات الظهرية. ويقوم التآثر المتبادل بين البروتين المثبط **BMP-4** (ومن المحتمل **FGFs**) من الأدم المتوسط للصفيحة الجانبية وتنشيط منتجات WNT من الجلد بتوجيه القسم الظهري الوحشي من الجُسَيْدَة للتعبير بجين آخر خاص بالعضلات هو ***MYOD*** وتكوين عضلات الأطراف وجدار الجسم. وأما القسم المتوسط من الظهارة

الظهرية للجسيدة فيُوجّه بفعل **النيوروتروفين 3 (NT-3)** الذي يفرز من المنطقة الظهرية للأنبوب العصبـــي لتكوين الأدمة.

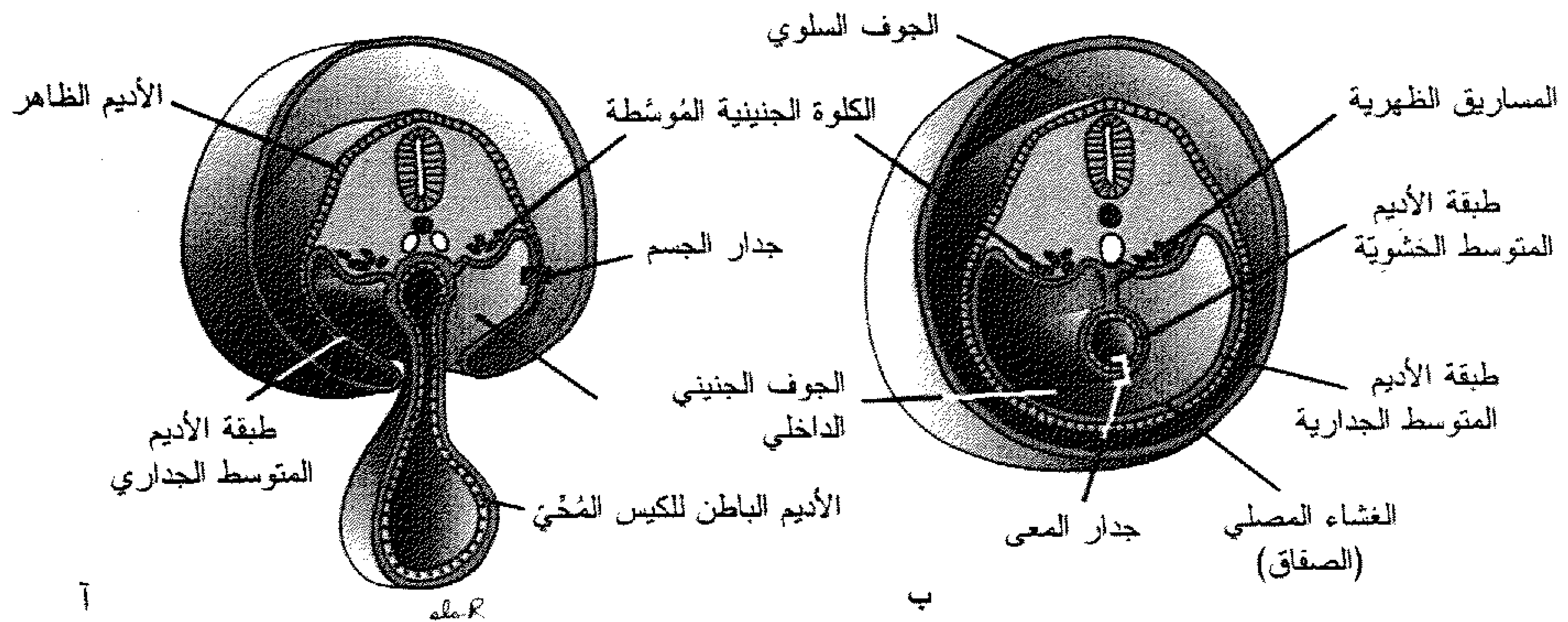


الشكل 12.5: طُرز تعبير expression الجينات التـــي تنظم تمايز الجُسَيْدَة. يُفرز تعبير القنفذ الصوتـــي (SHH) بوساطة الحبل الظهري والصفيحة الأرضية للأنبوب العصبـــي وهو الذي يسبب قيام الجزء البطنـــي من الجُسَيْدَة بتشكيل البضعة العظمية ويعبر عن PAX1، الذي يضبط بدوره التكوين الغضروفي والتكون الفقري. وتفعّل بروتينات WNT الآتية من الأنبوب العصبـــي الظهري PAX3 الذي يحدد البضعة الجلدية العضلية. وتوجه بروتينات WNT كذلك الجزء الظهري الإنسي من الجُسَيْدَة لتكوين العضلات الظهرية وظهور تعبير الجين الخاص بالعضلات MYF5. ويُوجَّهُ الجزء الظهري المتوسط من الجُسَيْدَة ليكون الجلد بوساطة النيوروتروبين 3 (NT-3)، الذي يتم تعبيره بوساطة الأنبوب العصبـــي الظهري. وتشتق العضلات تحت المحور (الأطراف وجدار الجسم) من القسم الظهري الجانبـــي من الجُسَيْدَة تحت تأثير مضاعف من تنشيط بروتينات WNT وتثبيط بروتين BMP-4 فتُنَشِّطُ أيضاً تعبيرَ MYOD.

الأديمُ المتوسِّطُ الوَسْطانيُّ INTERMEDIATE MESODERM

يتمايز الأديم المتوسط الوسطانـــي الذي يتصل مؤقتاً بالأديم المتوسط المجاور للمحور مع

الصفيحة الجانبية (الشكل 9.5د و10.5آ) إلى بُنـــى بولية تناسلية. وتشكل المناطق الرقبية والصدرية العلوية مجموعات خلوية قطَعِيَّة (بَضْعات كلوية مستقبيلة) في حين يشكل في الاتجاه الأكثر ذنبية كتلة نسيجية لا قطَعِيَّة، هي الحبل المولد للكلى، وتتطور الوحدات المفرغة للجهاز البولي والغدد التناسلية من هذا الجزء الأديمي المتوسط الوسطانـــي المفصص جزئياً وغير المفصص جزئياً (انظر الفصل 14).

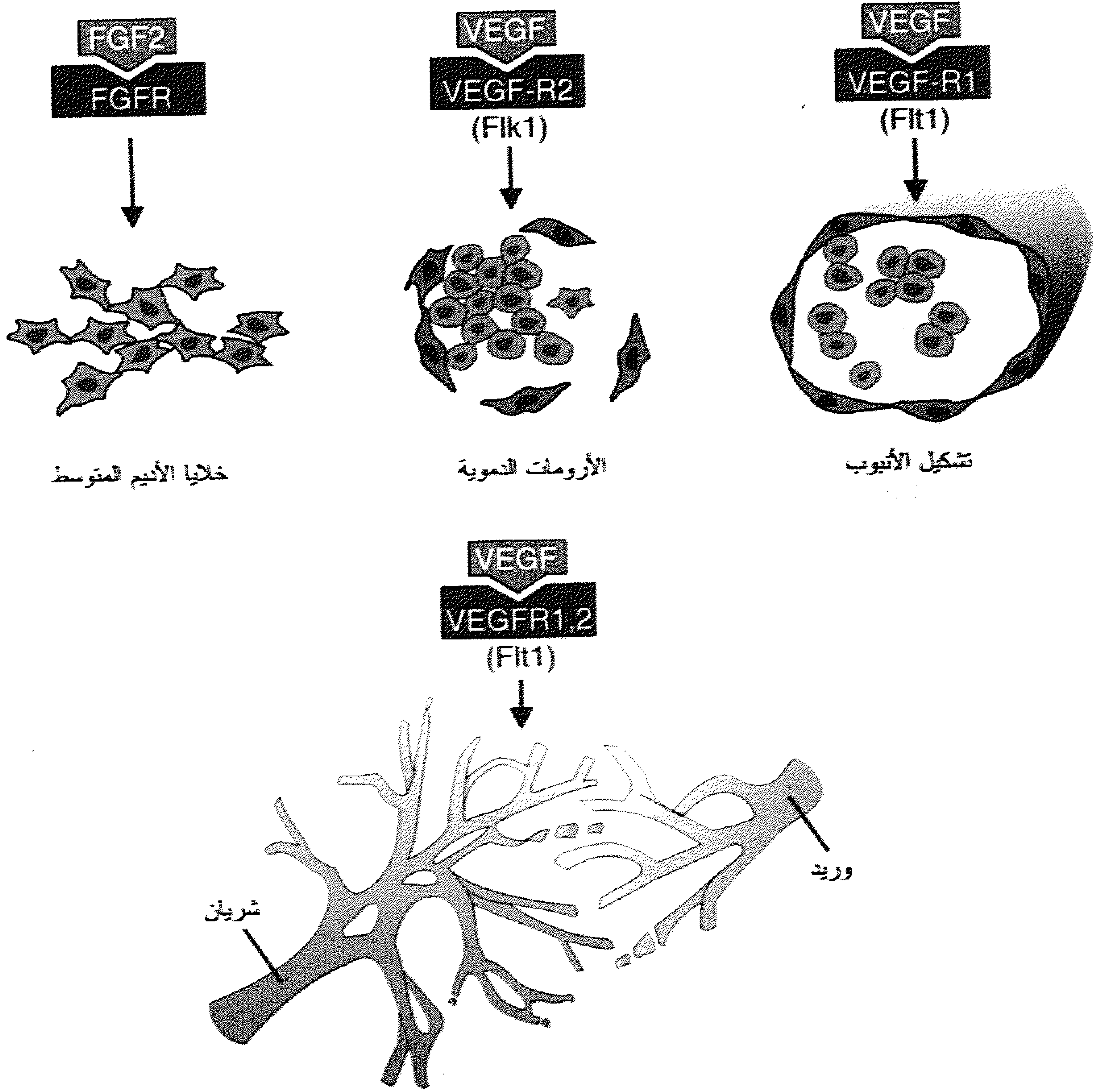


الشكل 13.5: آ. مقطع مستعرض عبر جنين بعمر 21 يوماً في منطقة الكلوة الجنينية المُوَسَّطة، مُظهِراً طبقتـــي الأديم المتوسط الجدارية والحَشَوِيّة وتتصل الأجواف الجنينية الداخلية مع الأجواف خارج الجنينية (الجوف المشيمائي). **ب**. المقطع في نهاية الأسبوع الرابع، ويشكل الأديم المتوسط الجداري والأديم الظاهر الذي يغطيه جدار الجسم البطنـــي والوحشي. لاحظ الغشاء الصفاقي (المصلي).

الأديمُ المتوسطُ الصَّفيحِيُّ الجانبي LATERAL PLATE MESODERM

ينقسم الأديم المتوسط الصفيحي الجانبـــي إلى طبقتين جدارية وحشوية، وهما الطبقتان اللتان تحددان الجوف الجنينـــي الداخلي وتحيطان بالأعضاء، على التوالي (الشكل 9.5ج ود)، (والشكلان 10.5 و13.5آ)، ويجتمع الأديم المتوسط من الطبقة الجدارية مع الأديم الظاهر لتشكيل جدار الجسم الوحشي والبطنـــي. وأما الطبقة الحَشَوِيّة والأديم الباطن الجنينـــي فيشكلان جدار المعى (الشكل 13.5ب)، وتحيط خلايا الأديم المتوسط من الطبقة الجدارية بالجوف الجنينـــي الخارجي لتكوّنَ أغشية رقيقة هي الأغشية المتوسطية أو الأغشية المصلية والتـــي تبطن الأجواف الصفاقية والجنبية والتامورية وتفرز سائلاً مصلياً (الشكل 13.5ب).

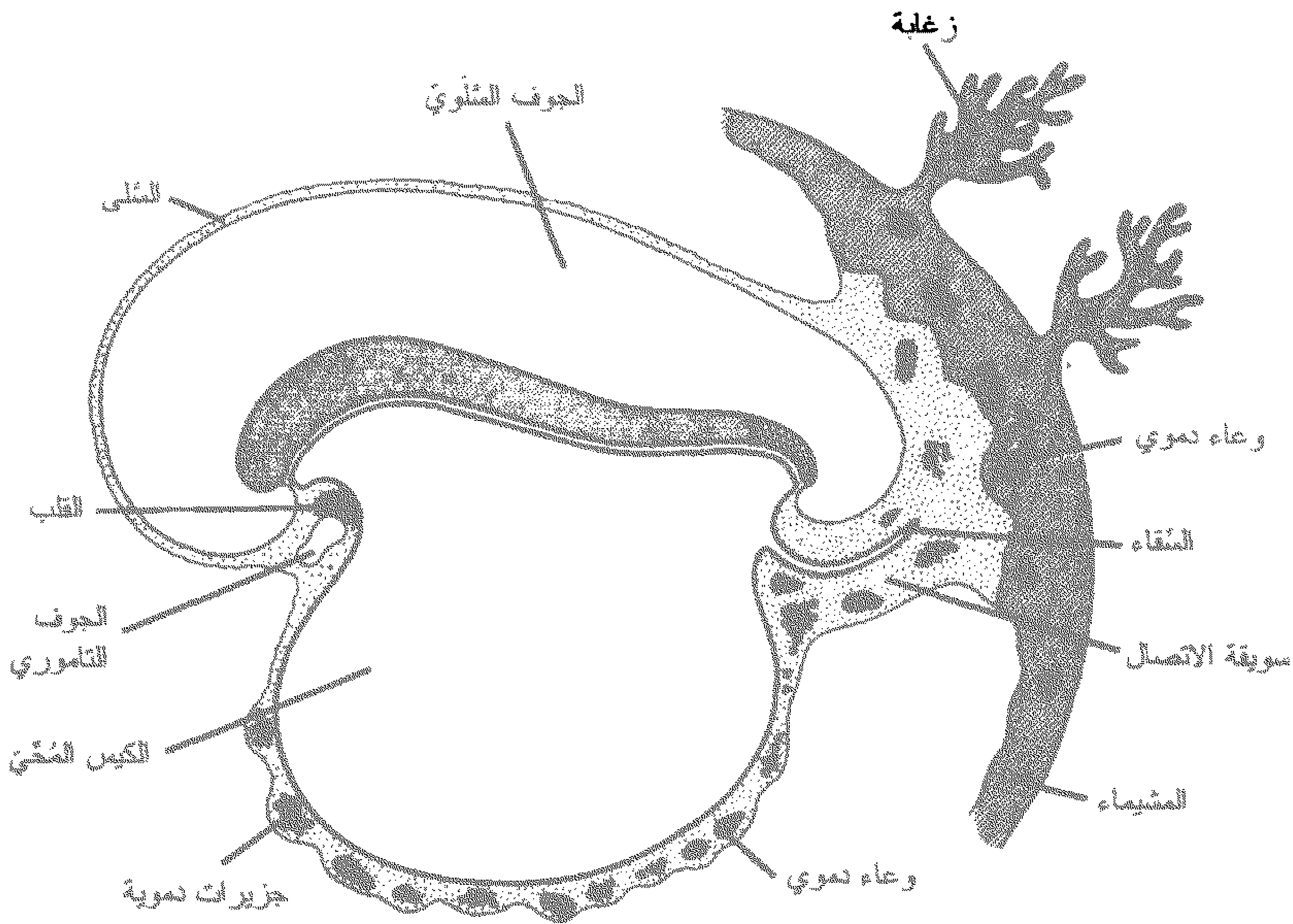
وستشكل خلايا الأديم المتوسط من الطبقة الحَشَوِيّة غشاءً مصلياً رقيقاً يحيط بكل عضو (انظر الفصل 10).



الشكل 14.5: تتشكل الأوعية الدموية بطريقتين: أولاهما في الأعلى حيث تنشأ الأوعية من جزيرات دموية، والثانية في الأسفل حيث تنشأ الأوعية فيها من تفرعها من أوعية موجودة. وبحسب الطريقة الأولى يرتبط عامل نمو الأرومات الليفية 2 (FGF-2) بمستقبلة في الجمهرات الفرعية من خلايا الأديم المتوسط ويحرضها على تكوين أرومات الأوعية الدموية، ثم تصبح هذه الخلايا بطانية وتلتحم لتكون الأوعية تحت تأثير عامل النمو البطانـي الوعائي (VEGF) الذي يؤثر عبر مستقبلين مختلفين. وأما الطريقة الثانية فتتنظّم أيضاً بفعل VEGF الذي يحث على تكاثر الخلايا البطانية في النقاط التـي تتولد فيها الأوعية الجديدة من أوعية موجودة أصلاً، ويتحدد بناء الأوعية وتوطيدها بوساطة عامل النمو المشتق من الصفيحات PDGF وعامل النمو الاستحالي البيتائي TGF-ß.

الدمُ والأوعيةُ الدمويةُ BLOOD AND BLOOD VESSELS

تتكون الأوعية الدموية بطريقتين: هما طريقة تكّون الأوعية بحيث تنشأ هذه الأوعية من جزيرات دموية، وطريقة تشكّل الأوعية والتـــي تقتضي تفرعها من أوعية موجودة. تظهر الجزيرات الدموية الأولى في الأديم المتوسط محيطة بجدار الكيس المُحِّيّ في الأسبوع الثالث من التطور ثم تظهر بعد ذلك التاريخ بقليل في الأديم المتوسط الصفيحي الجانبـــي ومناطق أخرى (الشكل 15.5)، وتنشأ هذه الجزيرات من خلايا الأديم المتوسط التـــي تتحرض بعامل نمو الأرومات الليفية 2 (FGF2) لتكوين أرومات الأوعية الدموية، وهي طليعة عامة لتكوين الأوعية والخلايا الدموية، إذ تُكَوِّنُ الخلايا الأرومية الوعائية الدموية الموجودة في مركز الجزر الدموية الخلايا الجذعة المولدة للدم. وهي طليعة (أم) الخلايا الدموية كلها، بينما تتمايز الأرومات الوعائية الدموية المحيطية لتكوين الأرومات الوعائية وهي طليعة الأوعية الدموية. وتتكاثر هذه الأرومات الوعائية بتحريض من **عامل النمو الوعائي البطانـــي (VEGF)** الذي يفرز من خلايا الأديم المتوسط المحيط بها لتكوين الخلايا البطانية (الشكل 14.5). وينظم هذا العامل بذاته اندماج هذه الخلايا البطانية في الأوعية الدموية الابتدائية الأولى.



الشكل 15.5: تشكل الأوعية الدموية الجنينية الخارجية في الزغابات والمشيماء وسويقة الاتصال وجدار الكيس المُحِّيّ في جنين قبل الجسيدي في اليوم 19 تقريباً.

وحالما تتوطد عملية التكوين الوعائي يتكون سرير وعائي أوَّلي بالإضافة إلى التخليق الوعائي بعملية التشعب التكويني الوعائي الجديد من الأوعية الموجودة (الشكل 14.5) ويتواسط هذه العملية عامل النمو الوعائي البطاني VEGF، الذي يحرض على تكاثر الخلايا البطانية في النقاط التي تتكون فيها أوعية جديدة. ويقع نضج الأوعية وإطرازها الجديد تحت تأثير عوامل نمو أخرى بما في ذلك عامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGF) وعامل النمو الاستحالي البائي (TGF-ß) حتى يتوطد النموذج الوعائي لدى البالغين.

تنشأ الخلايا الدموية الأولى في جزيرات دموية في الكيس المُحِّيّ كما ذكر سابقاً ولكنها تكون جمهرة خلوية انتقالية. وتنشأ الخلايا الجذعة المولدة للدم والنهائية من الأدمِ المتوسط المحيط بالأبهر في الموضع المسمى **منطقة الأبهر– الغدة التناسلية – الكلوة الجنينية الموَسَّطة (AGM)**، وستستعْمِرُ هذه الخلايا الكبدَ الذي يصبح العضو الرئيسي المولد للدم لدى الجنين، ثم تستعمرُ الخلايا الجذعةُ الموجودةُ في الكبد نقيَّ العظمِ الذي يصبح النسيج النهائي لتكوين الدم.

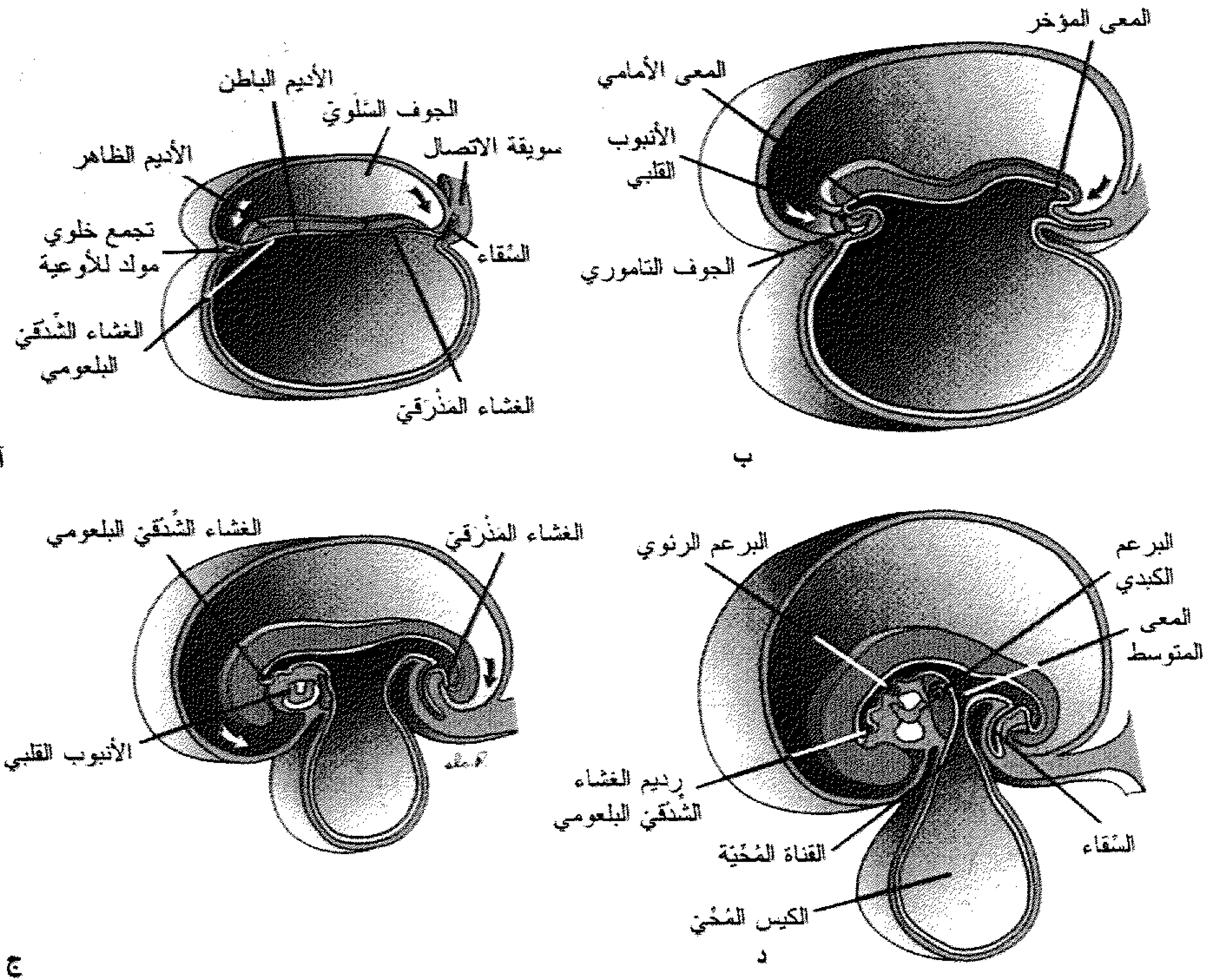
مشتقاتُ الطبقةِ الإنتاشيةِ الأديميَّةِ الباطنَة

Derivatives of the Endodermal Germ Layer

إنَّ الجهاز الهضمي هو الجهاز العضوي الرئيسي المشتق من الطبقة الإنتاشية الأديمية الباطنة. وتفرش هذه الطبقةُ الإنتاشيةُ السطحَ البطني الجنيني وتشكل سقف الكيس المُحِّيّ (الشكل 16.5آ). يبدأ القرص الجنيني بالتبارز مع نماء الحويصلات الدماغية في الجوف السَّلَويّ وبالانثناء بالاتجاه **الرأسي الذنبي**. وأكثر ما يظهر هذا الانثناء في منطقتي الرأس والذنب حيث تتشكل **الثنية الرأسية والثنية الذَّنَبيَّة** (الشكل 16.5).

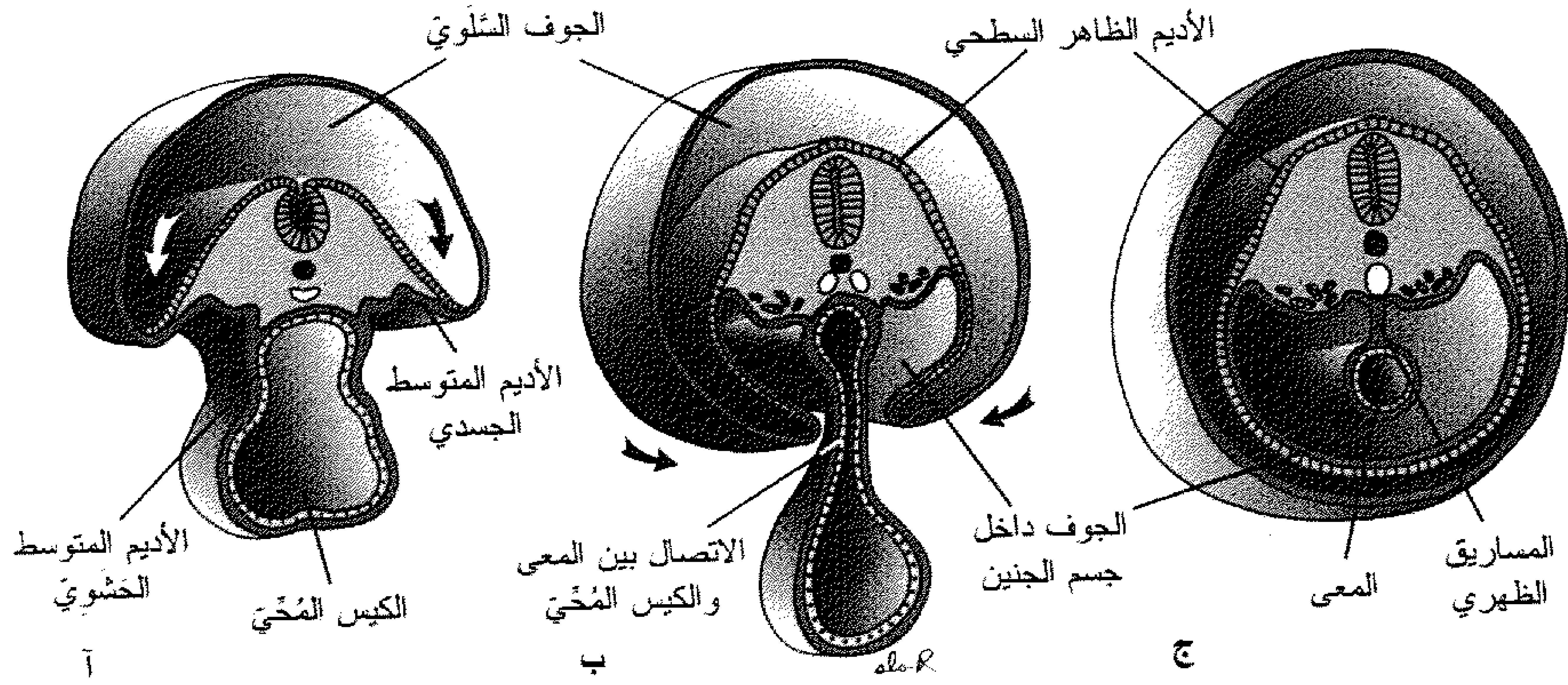
ويستمر مقدار أكبر من الجوف المبطن بالأدم الباطن بالاندراج ضمن جوف الجنين الخاص نتيجة الانثناء الرأسي الذنبي (الشكل 16.5ج). ويشكل الأدم الباطن في الجزء الأمامي ما يعرف **بالمعى الأمامي** ، ويشكل في المنطقة الذَّنَبيَّة **المعى الخلفي** ويشكل ما بينهما **المعى المتوسط** الذي يتصل مؤقتاً بالكيس المُحِّيّ بوساطة السويقة العريضة المعروفة **بالقناة**

المُحِّيّة (الشكل 16.5د) وتبدأ هذه القناة عريضة ثم تضيق مع تقدم نمو الجنين وتصبح طويلة أيضاً (الشكل 16.5د، 17.5ب والشكل 20.5).



الشكل 16.5: مقطع سهمي في الخط المتوسط لأجنة من مراحل متفاوتة من التطور لإظهار حالة الانثناء الرأسي الذنبي وأثره على وضع الجوف المبطن بالأدم الباطن. آ. جنين قبل الجُسَيْدات **ب**. جنين ذو سبع جسيدات. ج. جنين ذو 14 جُسَيْدَة **د**. في نهاية الشهر الأول. لاحظ تجمعات الخلايا المولدة للأوعية فيما يتعلق بالغشاء الشِّدْقيّ البلعومي.

ويتمُّ في النهاية الرأسية من المعى الأمامي الارتباط مؤقتاً بالغشاء الأديمي الباطن والظاهر المسمى **بالغشاء الشِّدْقيّ البلعومي** (الشكل 16.5آ وج) ويتمزق الغشاء الشِّدْقيّ البلعومي في الأسبوع الرابع ويؤسس فتحة للاتصال بين الجوف السَّلَويّ والمعى الأولي (الشكل 16.5د) وينتهي المعى الخلفي مؤقتاً في الغشاء الأديمي الظاهر والباطن المسمى بالغشاء المَذْرَقيّ (الشكل 16.5ج)، والذي يتمزق في الأسبوع السابع مكوِّناً فتحة الشرج.

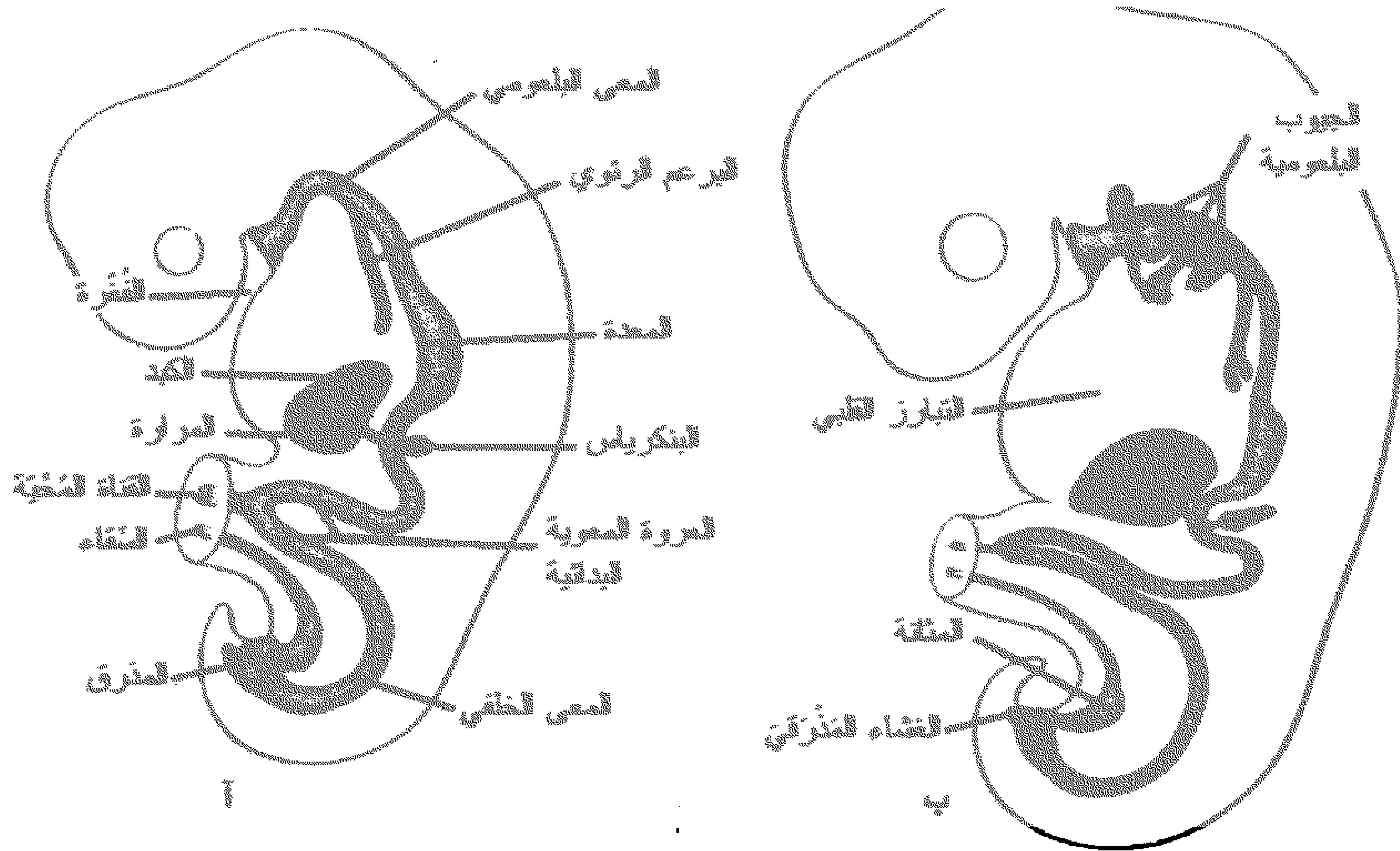


الشكل 17.5: مقاطع مستعرضة عبر أجنة في مراحل مختلفة من التطور لإظهار تأثير الانثناء الجانبي على الجوف المبطن بالأديم الباطن. آ. بدء الانثناء **ب**. مقطع مستعرض عبر المعى المتوسط لإظهار الاتصال بين المعى والكيس المُحِّيّ ج. مقطع تحت المعى المتوسط تماماً لإظهار جدار البطن المغلق بطنياً والمعى المتدلي من جدار البطن الظهري بواسطة مساريقه.

ونتيجة للنمو السريع للجسيدات فإنّ القرص الجنيني المسطح في البداية ينثني جانبياً ويأخذ الجنين شكلاً مستديراً (الشكل 17.5). وفي الوقت ذاته يتكون الجدار الجنيني الجسمي البطني باستثناء جزء صغير منه يوجد في مكان اتصاله بالكيس المُحِّيّ وسويقة الاتصال.

وحالما يتشكل كلٌ من المعى الأمامي والخلفي يبقى المعى المتوسط باتصال مع الكيس المُحِّيّ ويكون هذا الاتصال في البدء واسعاً (الشكل 17.5آ) ولكن نتيجة انثناء الجسد يصبح تدريجياً متطاولاً وضيقاً لتشكيل **القناة المُحِّيّة** (الشكل 17.5ب و18.5)، وفقط فيما بعد، عندما تنسد القناة المُحِّيّة يفقد المعى المتوسط اتصاله من الجوف الأصلي المبطن بالأديم الباطن ويأخذ موضعه الحر في الجوف البطني (الشكل 17.5ج).

ومن النتائج المهمة الأخرى للانثنائين الرأسي الذنبي والجانبي الاندماج الجزئي للسِّقاء في جسم الجنين حيث يشكل المَذْرق cloaca (الشكل 18.5آ). ويبقى الجزء القاصي من السِّقاء في سويقة الاتصال. وفي الأسبوع الخامس تتحدد قناة الكيس المُحِّيّ والسِّقاء والأوعية السرية في منطقة الحلقة السرية (الأشكال 18.5 و19.5 و15.6).



الشكل 18.5: مقاطع سهمية عبر جنينين يظهران مشتقات الطبقة الإنتاشية الأدمية الباطنة. آ. الجيوب البلعومية، البطانة الظهارية للبراعم الرئوية والرغامى والكبد والمرارة والبنكرياس **ب**. تشتق المثانة من المذرق cloaca وفي هذه المرحلة من التطور في اتصال مفتوح مع السِّقاء.

وعند البشر يكون الكيس المُحِّيّ أثارياً وله دور تغذوي في المراحل الباكرة من التطور فقط في الحالات كلها (الشكل 20.5) وأما في الشهر الثانـــي من التطور فيقع في الجوف المشيمائي (الشكل 21.5).

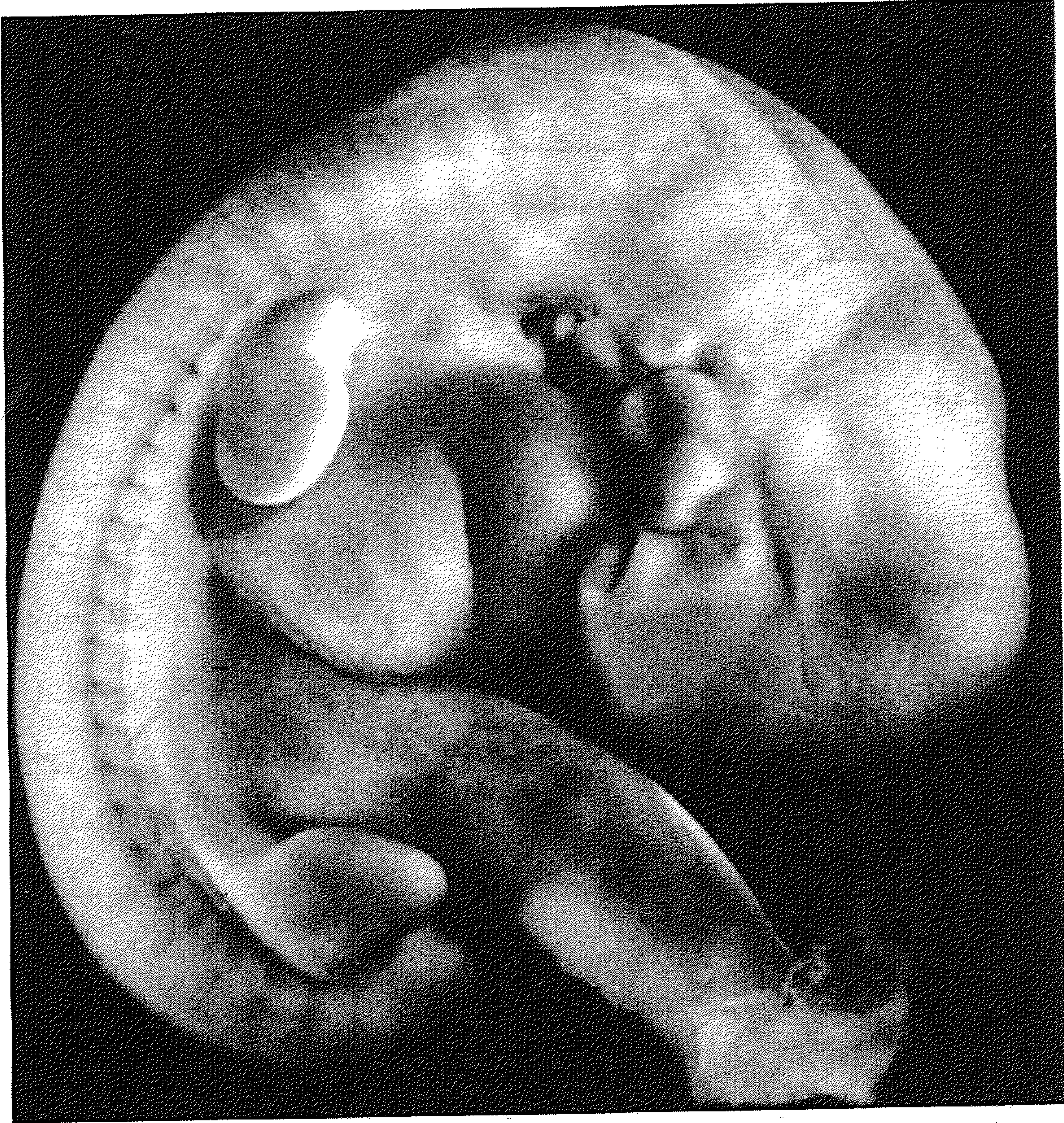
ومن هنا تشكل الطبقةُ الإنتاشيةُ الأدمية الباطنة في البدء البطانة الظهارية للمعى البدائي والأجزاء الجنينية الداخلية من السِّقاء والقناة المُحيَّة (الشكل 18.5آ) وينشأ مع تقدم التطور عنه: (آ) البطانة الظهارية للجهاز التنفسي؛ (ب) متن الغدة الدرقية والدريقات والكبد والبنكرياس (انظر الفصلين 13 و15)؛ (ج) السدى الشبكي للوزات والتيموس؛ (د) البطانة الظهارية للمثانة والإحليل (انظر الفصل 14)؛ (هـ) الظهارة البطانية للجوف الطبلي والأنبوب السمعي (انظر الفصل 16).

تَنْميطُ المحورِ الأماميِّ الخلفيِّ: التنظيمُ بالجيناتِ المتماثلة الميدانِ البروتيني الدَّناويِّ

Patterning of the Anteroposterior Axis: Regulation by *Homeobox* Genes

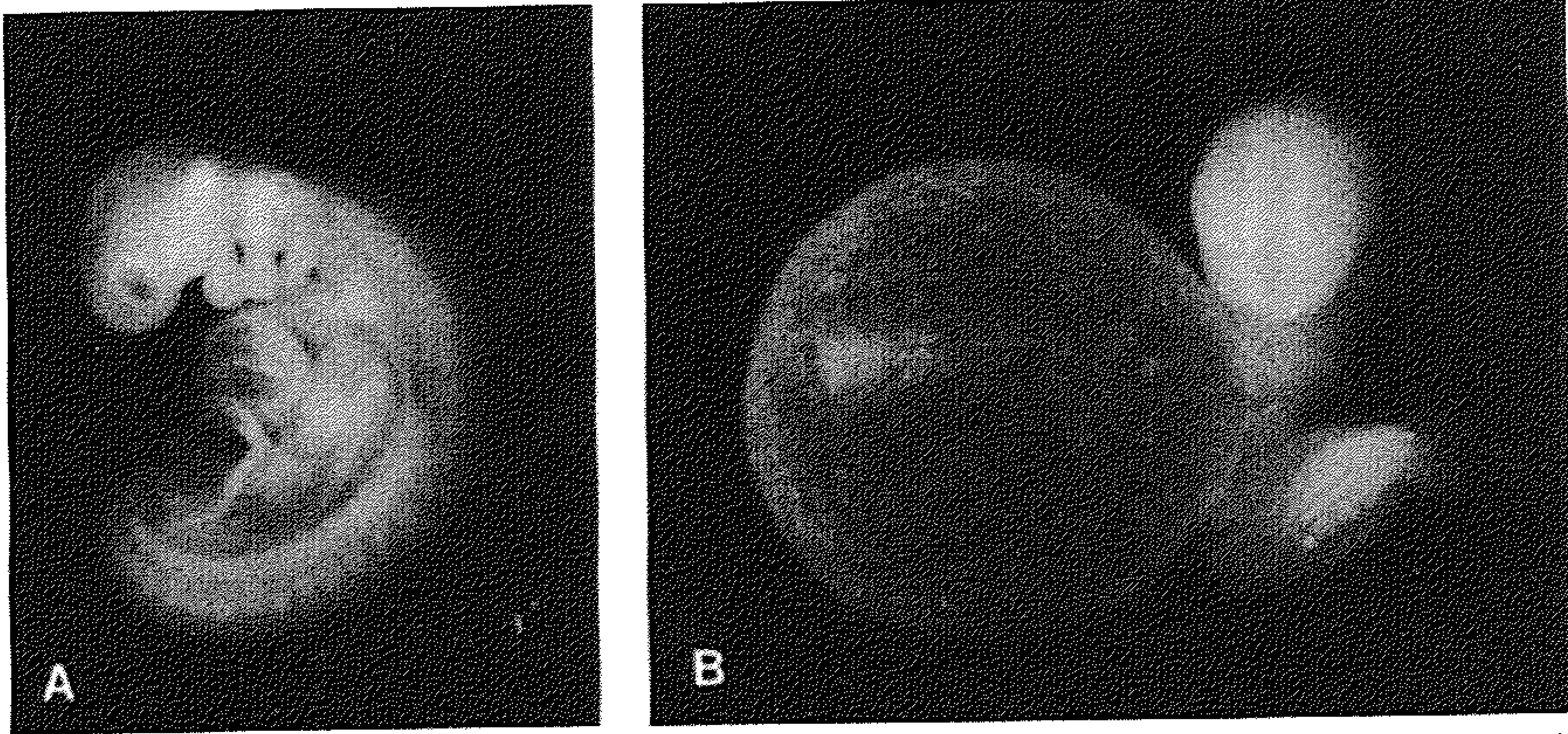
تعرف هذه الجينات بميدانها **البروتينـــي الدناوي** DNA المتماثل والارتباط الدناوي

DNA الأساسي. وهي ترمز لعوامل الانتساخ والتـــي تنشط ظاهرة تنظيم **شلال الجينات** كتقسيم الفصوص وتشكيل المحور، ويتجمع كثير من جينات الميدان البروتينـــي المتماثل بصورة عناقيد متجانسة، مع أنَّ الجينات الأخرى تحتوي أيضاً على الميدان المتماثل. وإنَّ التجمع الهام من الجينات الذي يحدد المحور الرأسي الذنبـــي لدى ذبابة الفاكهة هو معقد الجين المتماثل ***Hom-C***. وإنَّ هذه الجينات التـــي تحتوي على صنفي ***الأنتينابيليديا Antennapedia*** و***البيثوراكس Bithorax*** من الجينات المتماثلة تُنظّم على صبغي واحد كوحدة وظيفية. وهكذا تـــتوضع الجينات التـــي تعين التراكيب النسيجية الأكثر رأسيةً في



الشكل 19.5: جنين بشري (الطول التاجي المقعدي 9.8 مم في الأسبوع الخامس) (× 29.9)، يشبه الطرفان الأماميان المجذاف.

النهاية ′3 من الدنا DNA ويظهر تعبيرها أولاً، مع الجينات التـــي تسيطر على التعابير التطورية الخلفية المتتالية ويتزايد توضعها باتجاه النهاية ′5 (الشكل 22.5). وإنَّ هذه الجينات محفوظة في الإنسان وهي موجودة كأربع نسخ هي ***هوكسا HOXA* وهوكسب *HOXB* وهوكسس *HOXC* وهوكسد *HOXD*** والتـــي تترتب وتعبر كتلك الجينات الموجودة لدى ذبابة الفاكهة. وهكذا فإنَّ كل تجمع يتوضع في صبغي منفصل، وترقّم الجينات في كل زمرة من 1 حتـــى 13 (الشكل 22.5)، **وتمثل الجينات ذات الرقم المتماثل** مع انتمائها إلى عناقيد مختلفة **زمرة نظيرية** مثل: HOXA4, HOXB4, HOXC4, HOXD4. وتتماشى نماذج تعابير هذه الجينات مع الدلائل الناتجة عن التجارب **"الضربة القاضية" knockout** لتخليق الفأر وتدل على أنَّ فقدان واحد أو أكثر من هذه الجينات وتدعم الفرضية بأنها **تقوم بدورٍ في التنميط الرأسي الذنبـــي** لمشتقات الطبقات الإنتاشية الثلاثة. فمثلاً يحدث تراكب في تعبير راموز HOX في الجُسَيْدات والفقرات مع الجينات المتوضعة أكثر على الموضع ′3 في كل تجمع يعبر فيه وينظم تطور القطع الأكثر رأسية (الشكل 22.5).



الشكل 20.5: **A**. منظر جانبـــي لجنين بشري ذي 28 جُسَيْدَة. إن التكوينات الخارجية الرئيسية هي الأقواس البلعومية والجُسَيْدات. لاحظ التبارز التاموري- الكبدي. **B**. الجنين ذاته من زاوية نظر مختلفة لبيان حجم الكيس المُحِّيّ.

المظهرُ الخارجيُّ أثناءَ الشهرِ الثاني

External Appearance During the Second Month

تصبح الخلقة الخارجية الرئيسية متمثلة بالجُسَيْدات والأقواس البلعومية في نهاية الأسبوع الرابع عندما يحوز الجنين على 28 جُسَيْدَة (الشكل 20.5) وعادةً ما يعبّر عن عمر الجنين في هذه الحالة بعدد الجُسَيْدات (الجدول 2.5)، ولما كان عدّ الجُسَيْدات يصبح صعباً أثناء الشهر الثانـــي من التطور فيشار إلى الجنين **بطوله التاجي المقعدي** (CRL)، ويقاس بالميليمترات (الجدول 3.5) ويتم القياس من قمة الجمجمة إلى ذروة ما بين الأليتين (العصعص).

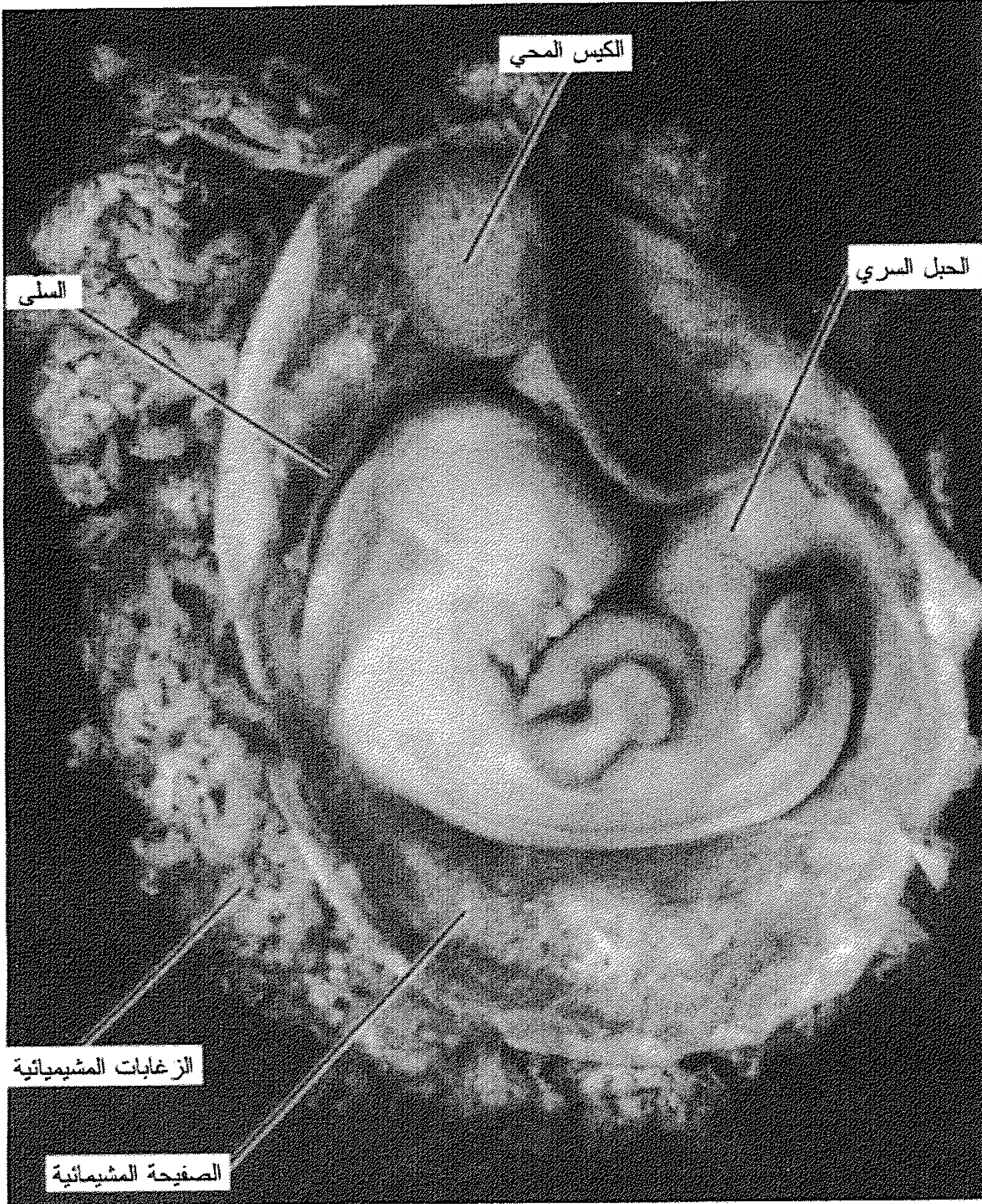
الجدول 3.5: علاقة الطول التاجي المقعدي بالعمر

الطول التاجي المقعدي (مم)	العمر التقريبـــي بالأسابيع
8-5	5
14-10	6
22-17	7
30-28	8

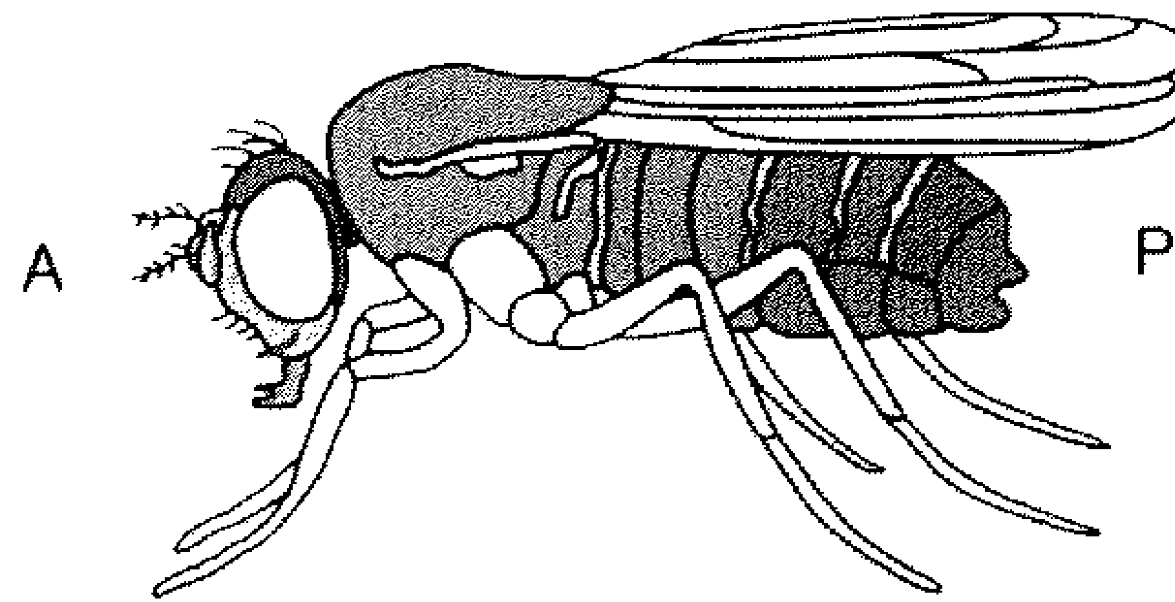
ويتغير أثناء الشهر الثانـــي المنظر الخارجي للجنين بزيادة حجم الرأس وتشكل الأطراف والوجه والأذنين والأنف والعينين. ويظهر في بداية الأسبوع الخامس الطرفان الأماميان والخلفيان بصورة براعم تشبه مجذاف السفينة (الشكل 19.5). ويتوضع الأولان ظهرياً بالنسبة للتبارز التاموري على مستوى الجُسَيْدَة الرقبية الخامسة إلى الظهرية الأولى مما يفسر تعصيبها بالضفيرة العضدية. وأما برعما الطرفين الخلفيين فيظهران فيما بعد بالاتجاه الذنبـــي بالنسبة لوصل السويقة السرية على مستوى الجُسَيْدات القطنية والعجزية العلوية تماماً. ومع تطور النمو تتسطح الأجزاء الإنتهائية من البرعمين ويظهر انكماش دائري يفصلهما عن القطعة الاسطوانية الأكثر دنواً واستدارة. وسرعان ما تظهر أربع أتلام متشععة تفصل خمس مناطق أكثر تثخناً في الجزء القاصي من البرعمين آخذة شكل الأصابع (الشكل 21.5).

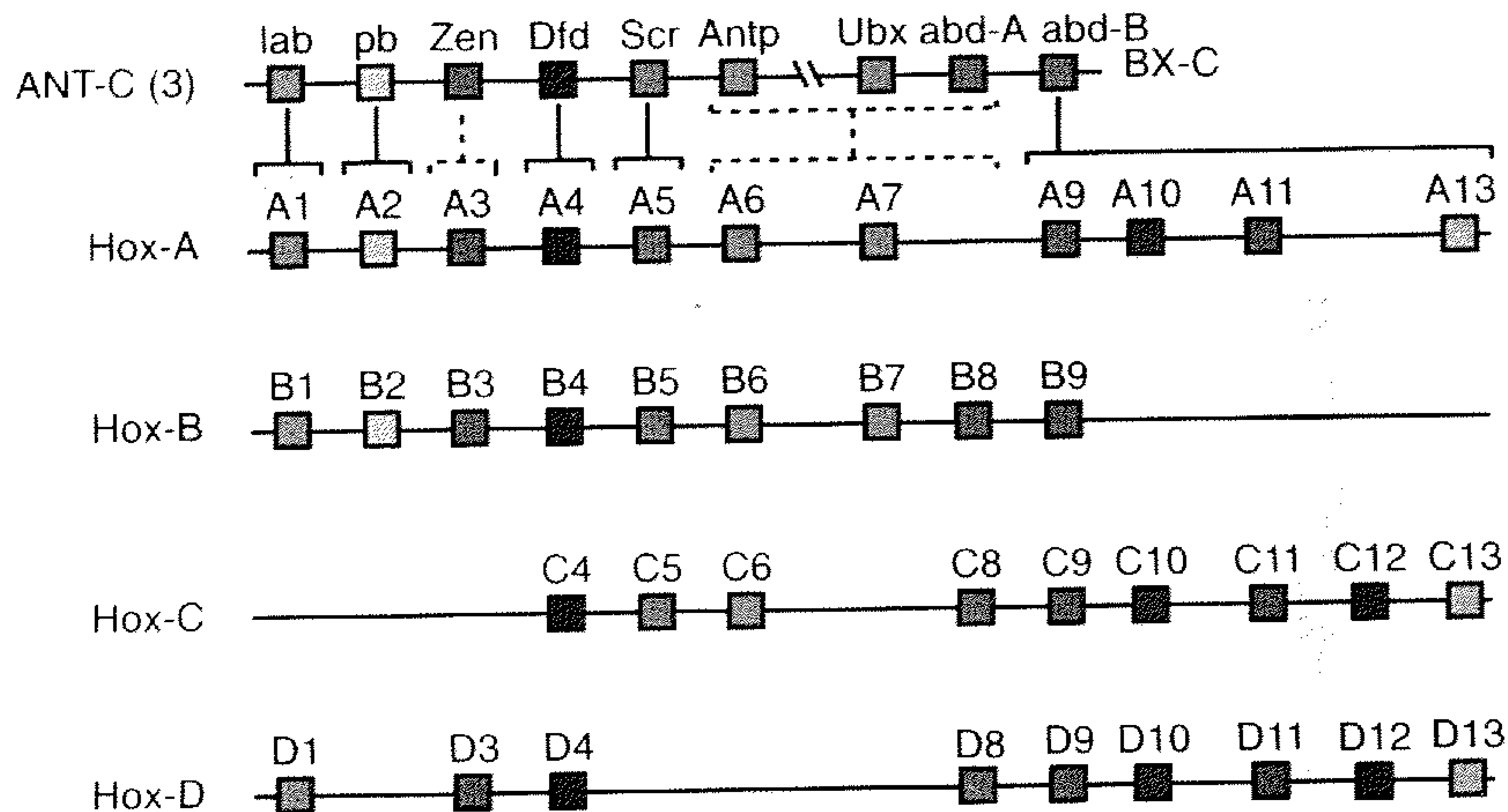
تعرف هذه الأتلام بالخطوط الشعاعية وتظهر في الكفين أولاً ثم تتلوها بفترة قصيرة تشععات القدمين حيث يسبق الطرفان العلويان بتطورهما تطور الطرفين السفليين. وأثناء

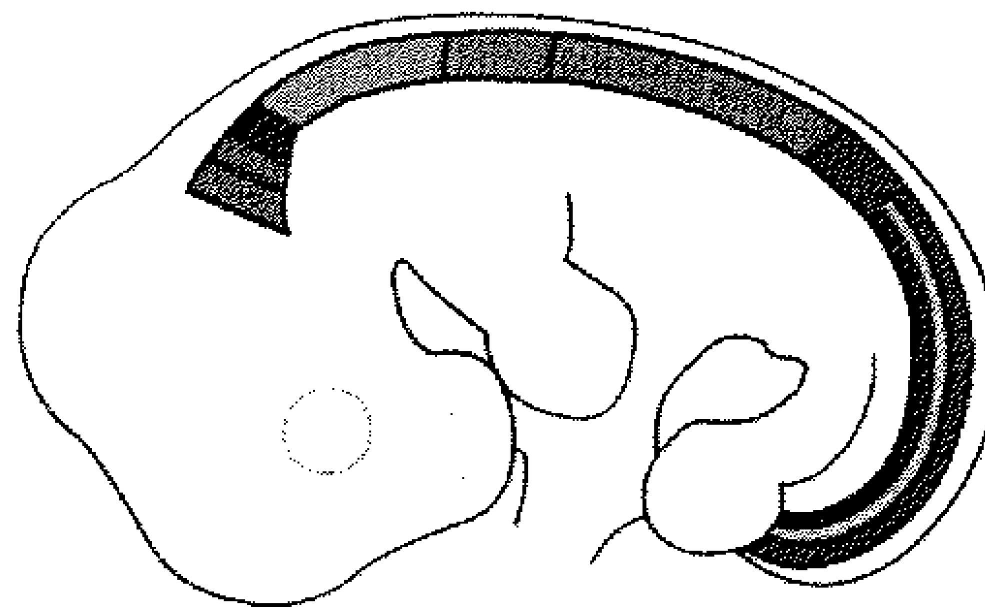
تشكل أصابع الكفين والقدمين (الشكل 23.5) يظهر انكماش ثانٍ يقسم الجزء الدانـــي من البرعمين إلى قطعتين وعندئذ يمكن تمييز الأقسام الثلاثة من أطراف البالغ (الشكل 24.5).



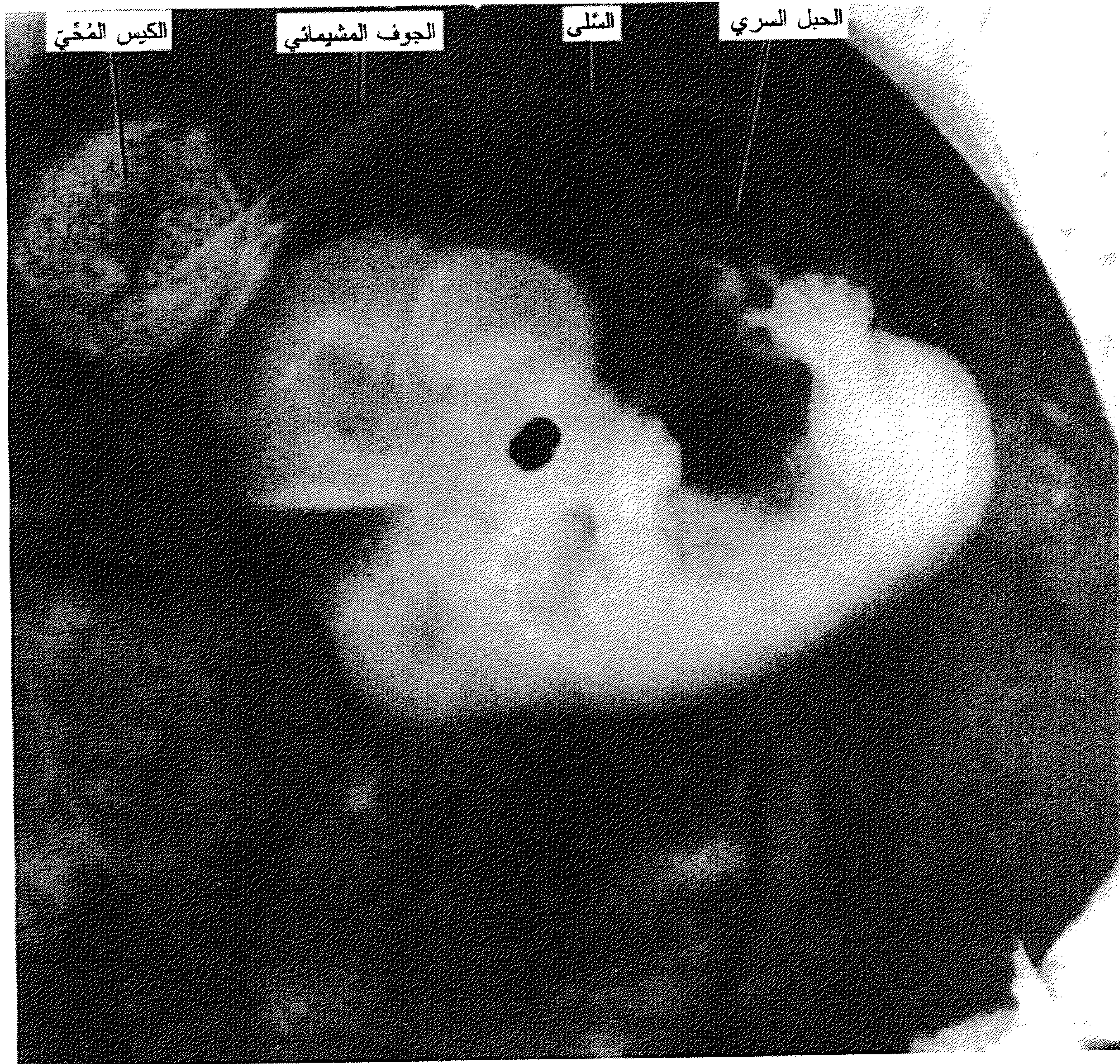
الشكل 21.5: جنين بشري يبدي الكيس المُحِّيّ في الجوف المشيمي (الطول التاجي المقعدي 13 مم في الأسبوع السادس).







الشكل 22.5: رسم يظهر ترتيب الجينات المتماثلة الميدان البروتينـــي الدناوي DNA، من الصنفين الأنتينابيديا (ANT-C) والبيثوراكس (Bithorax-C) في ذبابة الفاكهة والاحتفاظ بالجينات من الزمرة المتماثلة ومن الصنف ذاته لدى البشر. وتتضاعف هذه الجينات أثناء التطور وهكذا يمتلك البشر النسخ الأربعة وتترتب في أربع صبغيات مختلفة. وإنّ التماثل بين جينات ذبابة الفاكهة والجينات البشرية الموجودة في كل تجمع قد أشير إليها بالألوان، وتشكل الجينات ذات الرقم المتماثل ولكنها تتوضع على صبغيات مختلفة زمرة متماثلة (نظيرية). وينطلق تعبير الجينات من الرأس باتجاه الذنب من الموضع 3′ (التعبير الأبكر) إلى الموضع النهائي 5′ (التعبير المتأخر) كما جرى بيان ذلك في رسم جنين الذباب والفأر. ويعدل حمض الريتينويك تعبير هذه الجينات مع تلك الموجودة على النهاية 3′ والتـــي تبدو أكثر استجابة للمركب.



الشكل 23.5: جنين بشري (الطول التاجي المقعدي 21 مم، الأسبوع السابع) (4×)، فُتِحَ الكيس المشيمي لإظهار الجنين وهو في كيسه السَّلويّ، يشاهد بوضوح الكيس المُحِّيّ والحبل السري والأوعية في الصفيحة الكوريونية من المشيمة. لاحظ حجم الرأس بالمقارنة مع حجم الجسم.



الشكل 24.5: جنين بشري (الطول التاجي المقعدي 25 مم — الأسبوع السابع إلى الثامن) فُتحت المشيماء والسَّلى. لاحظ حجم الرأس والعين وصيوان الأذن وأصابع القدم الواضحة التكوّن، وقد نجم تورم الحبل السري عن العرى المعوية والكيس المُحِّيّ في الجوف الكوريوني المشيمائي.

علاقاتٌ سريريَّةٌ CLINICAL CORRELATES

العيوبُ الولاديَّةُ Birth Defects

تتشكل معظم الأعضاء الرئيسية والأجهزة العضوية ما بين الأسبوع الثالث حتى الثامن. وتدعى هذه الفترة الحرجة بالنسبة للتطور الطبيعي بفترة تكَوُّن الأعضاء. وتوطد كل جمهرة خلوية جذعية بداءة كل عضو وتكون هذه التآثرات حساسة للأذى من التأثيرات الجينية أو البيئية. وهكذا تعدُّ هذه الفترة مسؤولة عن معظم العيوب الولادية التركيبية الكبيرة المحرضة فيها. وللأسف فقد تكون الأم في هذه الفترة الحرجة غير متأكدة من حملها، ولاسيّما أثناء الأسبوعين الثالث والرابع المتصفين بفرط الاستعداد لحدوث العيوب فيها. ولذا لابدَّ من

أن تتجنب التأثيرات المؤذية كتدخين السجائر ومعاقرة الكحول. ولذلك لابدَّ من فهم الأحداث الرئيسية لتكوين الأعضاء لتحديد زمن وقوع العيوب الخاصة المحرضة في ذلك الوقت لنتمكن من تحديد الأسباب الممكنة للتشوه (انظر الفصل السابع).

ملخّص Summary

تتكون في الفترة الجنينية التـــي تمتد من الأسبوع الثالث إلى الثامن من التطور الطبقات الإنتاشية الثلاثة من الأديم الظاهر والمتوسط والباطن وينشأ عن كل طبقة نسيجها الخاص بها والأجهزة العضوية المشتقة منها ونتيجة لتكون الأعضاء تتوطد معظم الأشكال الرئيسية من الجسم (الجدول 4.5).

تنشأ عن **الطبقة الإنتاشية الأديمية الظاهرة** النسج والأعضاء التـــي تحافظ على الاتصال مع العالم الخارجي: (آ) **الجهاز العصبـــي المركزي** (ب) **الجهاز العصبـــي المحيطي** (ج) **الظهارة الحسية كالأذن والأنف والعين** (د) **الجلد وملحقاته بما فيه الأشعار والأظفار.** (هـــ) **الغدة النخامية والغدد الثديية والعرقية وميناء الأسنان.** ويتنظَّم تحريض الصفيحة العصبية بتعطيل عامل النمو BMP-4. ويتعطَّلُ في الناحية الرأسية، بوساطة النوغين والكوردين والفوليستاتين التـــي تفرز من العقدة والحبل الظهري والأديم المتوسط الحبلي الطليعي. ويتأثر تعطيل BMP-4 في الدماغ الخلفي ومنطقة الحبل الشوكي بوساطة WNT3a وFGF. فإذا لم يحدث التعطيل يسبب BMP-4 تحول الأديم الظاهر إلى الجلد ويجعل الأديم المتوسط متجهاً بطنياً لتشكيل الأديم المتوسط الوسطانـــي والصفيحة الجانبية.

إنَّ المكونات المهمة الناشئة عن **الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة** هي **الأديم المتوسط المجاور للمحور** والوسطانـــي **والصفيحة الجانبية.** ويكوِّنُ الأديم المتوسط المجاور للمحور القسيمات الجسمية التـــي ينشأ عنها اللحمة المتوسطة للرأس وتتعضى إلى الجُسَيْدات في القطع الرأسية والذَّنَبِيَّة. وتنشأ عن الجُسَيْدات **نسج الميوتوم** أو البضعة العضلية (نسيج عضلي) والبضعة العظمية (نسيج غضروفي وعظمي) والبضعة الجلدية أو القطاع الجلدي (النسيج تحت الجلد من الجلد) والتـــي تدعم جميعها النسج الجسمية. وتأتـــي إشعارات التمايـــز للجسيدات من النسج المجاورة لها والمحيطة بها، بما في ذلك الحبل الظهري والأنبوب

الجدول 4.5: ملخص الحوادث الرئيسية أثناء الفترة الجنينية

الأيام	الجُسَيْدات	الطول (مم)	الشكل	التخلقات النموذجية
15-14	0	0.2	A 1-5	ظهور التلم البدائي
16-18	0	0.4	B 1-5	يظهر تبارز الحبل الظهري، والخلايا المكونة للدم في الكيس المُحِّيّ.
20-19	0	2-1	A 2-5	ينتشر الأدم المتوسط الجنينـــي الداخلي تحت الأدم الظاهر الرأسي، ويستمر التلم البدائي، وتبدأ الأوعية السرية والثنيتان العصبيتان بالتشكل
21-20	4-1	3-2	2-5 B و C	ترتفع الثنيتان العصبيتان الرأسيتان ويتوطد التلم العصبـــي العميق يبدأ الجنين بالانحناء
23-22	12-5	3.5-3	5-5 A وB 6-5 و7-5	يبدأ التحام الثنيتين العصبيتين في المنطقة الرأسية، وتنفتح الثقبتان العصبيتان الرأسية والذَّنَبيَّة على نحو عريض وواسع. يتجلى القوسان الحشويان 1 و 2. ويبدأ الأنبوب القلبـــي بالانحناء
25-24	20-13	4.5-3	A 8-5	استمرار الانحناء الرأسي الذنبـــي، وتنغلق الثقبة العصبية الرأسية أو تكون قيد الانغلاق. وتتشكل الحويصلة العينية وتظهر اللوحاء البصرية.
27-26	29-21	5.3-5	B 8-5 A 20-5 وB	تنغلق الثقبة العصبية الخلفية أو تكون في طور الانغلاق. ويظهر البرعمان الطرفيان العلويان وثلاثة أزواج من الأقواس الحَشَوِيّة.
30-28	35-30	6-4	B 8-5	يتكون القوس الحَشَويّ الرابع ويظهر برعما الطرفين الخلفيين والحويصل البصري واللوحاء العدسية.
35-31		10-7	19-5	تأخذ الأطراف الأمامية منظر المجذاف وتتشكل الوهدتان الأنفيتان، ويأخذ الجنين الشكل C.
42-36		14-9	21-5	تظهر الأتلام الشعاعية الشكل في اليدين والقدمين، ويبرز الحويصلان الدماغيان، وتتشكل الأذن الخارجية من الحلزون الأذنـــي ويبدأ الانفتاق السري.
49-43		22-13	23-5	يشاهد التصبغ الشبكي، وتنفصل التلام الشعاعية الأصبعية وتتكون الحلمتان والأجفان ويلتحم التبارزان الفكيان مع التورم الأنفي الوسطانـــي وتتشكل الشفة العلوية، ويصبح الانفتاق السري سائداً.
56-50		31-21	24-5	تزداد الأطراف طولاً وتنحنـــي عند المرفقين والركبتين وتتحرر أصابع الكفين والقدمين، ويقارب الوجه الشكل البشري. ويختفي الذنب ويبقى الانفتاق السري حتـــى نهاية الشهر الثالث.

العصبـــي والظهارة الجلدية. ويفرز الحبل الظهري وصفيحة قاع الأنبوب العصبـــي مادة **القنفذ الصوتـــي** التـــي تحرض تكوين البضعة العظمية، وأما بروتينات WNT التـــي تفرز من الأنبوب العصبـــي الظهري فتحث القسم الظهري الإنسي من الجُسَيْدَة لتشكيل الجهاز العضلي فوق المحور، بينما تسبب المواد BMP-4 وFGFs المفرزة من الأديم المتوسط للصفيحة الجانبية وWNTs من الظهارة الجلدية حث القسم الظهري الجانبـــي (الوحشي) من الجُسَيْدَة على تشكيل الأطراف والعضلات الجدارية للجسم. وأما القسم الظهري المتوسط من الجُسَيْدَة فيصبح الأدمة الجلدية تحت تأثير النيوروتروفين 3، والذي يفرز من الأنبوب العصبـــي الظهري (الشكل 12.5). وتنشأ عن الأديم المتوسط كذلك الجهاز الدموي الوعائي بالقلب والشرايين والأوردة والأوعية اللمفاوية وجميع الخلايا الدموية واللمفاوية. والأكثر من ذلك ينشأ عنها أيضاً الجهاز البولي التناسلي كالكلى والغدد التناسلية (الأقناد) وأقنيتها (عدا المثانة). ويشتق الطحال وقشرة الغدة فوق الكلية (الكظر) أيضاً من الأديم المتوسط.

تقدم **الطبقةُ الإنتاشية الأديمية** الباطنة الطبقةَ الظهارية التـــي تبطن أنبوب الجهاز الهضمي وطرق الجهاز التنفسي والمثانة. وتشكل اللُّحمة المتوسطة لكل من الغدة الدرقية والدريقات parathyroid والكبد والبنكرياس. وأخيراً تبطن بالظهارة الجوف الطبلي والأنبوب السمعي التـــي تنشأ عن الطبقة الإنتاشية الأديمية الباطنة.

ينضبط التطور الرأسي الذنبـــي بالجينات المتماثلة الميدان ***البروتينـــي الدناوي*** DNA. وتترتب هذه الجينات (المحفوظة كحالتها في ذبابة الفاكهة) في أربع تجمعات عنقودية هي ***HOXD, HOXC HOXB, HOXA,*** في أربعة صبغيات مختلفة. وتضبط الجينات المتجهة نحو النهاية ′3 تمايز التراكيب النسيجية الأكثر رأسيةً، بينما تضبط الجينات المتجهة نحو النهاية ′5 تمايز التراكيب النسيجية الأكثر ذنبية. وهما يعملان معاً على ضبط نموذج تطور الدماغ الخلفي ومحور الجنين (الشكل 22.5).

يبدأ القرص الجنينـــي المسطح البدائي بالانثناء بالاتجاه الرأسي الذنبـــي مؤسساً الثنيتين الرأسية والذَّنَبِيَّة ونتيجة تشكل الأجهزة العضوية والنمو السريع للجهاز العصبـــي المركزي. وينثنـــي كذلك القرص بالاتجاه المستعرض (مكوناً الثنيتين الجانبيتين) موطداً شكل الجسم المستدير، وتُحافَظَ على الاتصال مع الكيس المُحِّيّ والمشيمة عبر القناة المُحِّيَّة والحبل السري على التوالي.

مشاكل للحل

1. لماذا تكون فترة التكوُّن المضغية من الأسبوع الثالث حتـــى الأسبوع الثامن هامة جداً في النماء الطبيعي وتكون حسّاسة أكثر لتحريض العيوب التركيبية النسيجية.

قراءات مقترحة

Cossu G, Tajbakhshs S, Buckingham M: How is myogenesis initiated in the embryo? *Trends Genet* 12:218, 1996.

Eichele G: Retinoids and vertebrate limb pattern formation. *Trends Genet* 5:226, 1990.

Hanahan D: Signaling vascular morphogenesis and maintenance. *Science* 277:48, 1997.

Jessell TM, Melton DA: Diffusible factors in vertebrate embryonic induction. *Cell* 68:257, 1992.

Johnson RL, Laufer E, Riddle RD, Tabin C: Ectopic expression of *sonic hedgehog* alters dorsoventral patterning of somites. *Cell* 79:1165, 1994.

Kanzler B, Foreman RK, Lebosky PA, Mallo M: BMP signaling is essential for development of skeletogenic and neurogenic cranial neural crest. *Development* 127:1095, 2000.

Kessel M: Respecification of vertebral identities by retinoic acid. *Development* 115:487, 1992.

Krumlauf R: *Hox* genes and pattern formation in the branchial region of the vertebrate head. *Trends Genet* 9:106, 1993.

Krumlauf R: *Hox* genes in vertebrate development. *Cell* 78:191, 1994.

McGinnis W, Krumlauf R: *Homeobox* genes and axial patterning. Cell 68:283, 1992.

Meier T, Tam PPL: Metameric pattern development in the embryonic axis of the mouse: 1. Differentiation of the cranial segments. *Differentiation* 21:95, 1982.

O'Rahilly R, Muller F: Bidirectional closure of the rostral neuropore. *Am J Anat* 184:259, 1989.

Ordahl CP, Ledouarin N: Two myogenic lineages within the developing somite. *Development* 114:339, 1992.

Risau W: Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386:671, 1997.

Sadler TW: Mechanisms of neural tube closure and defects. *Ment Retard Dev Disabilities Res Rev* 4:247, 1998.

Sasai Y, DeRobertis EM: Ectodermal patterning in vertebrate embryos. *Dev Biol* 182:5, 1997.

Schoenwolf G, Bortier H, Vakaet L: Fate mapping the avian neural plate with quail-chick chimeras: origin of prospective median wedge cells. *J Exp Zool* 249:271, 1989.

Slack JM: Embryonic induction. *Mech Dev* 41:91, 1993.

Smith JL, Schoenwolf GC: Neurulation: coming to closure. *Trends Neurosci* 20:510, 1997.

Stern HM, Brown AMC, Hauschka SD: Myogenesis in paraxial mesoderm: preferential induction by dorsal neural tube and by cells expressing Wnt-1. *Development* 121:3675, 1995.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: age group XI, 13–20 somites, and age group XII, 21–29 somites. *Contrib Embryol* 30:211, 1942.

Streeter GL: Developmental horizons in human embryos: age group XIII, embryos 4 or 5 mm long, and age group XIV, indentation of lens vesicle. *Contrib Embryol* 31:26, 1945.

Tam PPL, Beddington RSP: The formation of mesodermal tissues in the mouse embryo during gastrulation and early organogenesis. *Development* 99:109, 1987.

Tam PPL, Meier S, Jacobson AG: Differentiation of the metameric pattern in the embryonic axis of the mouse: 2. Somitomeric organization of the pre-somitic mesoderm. *Differentiation* 21:109, 1982.

Zon LI: Developmental biology of hematopoiesis. *Blood* 8:2876, 1995.

الفصــــل السادس

من الشهر الثالث حتى الولادة: الجنين والمشيمة

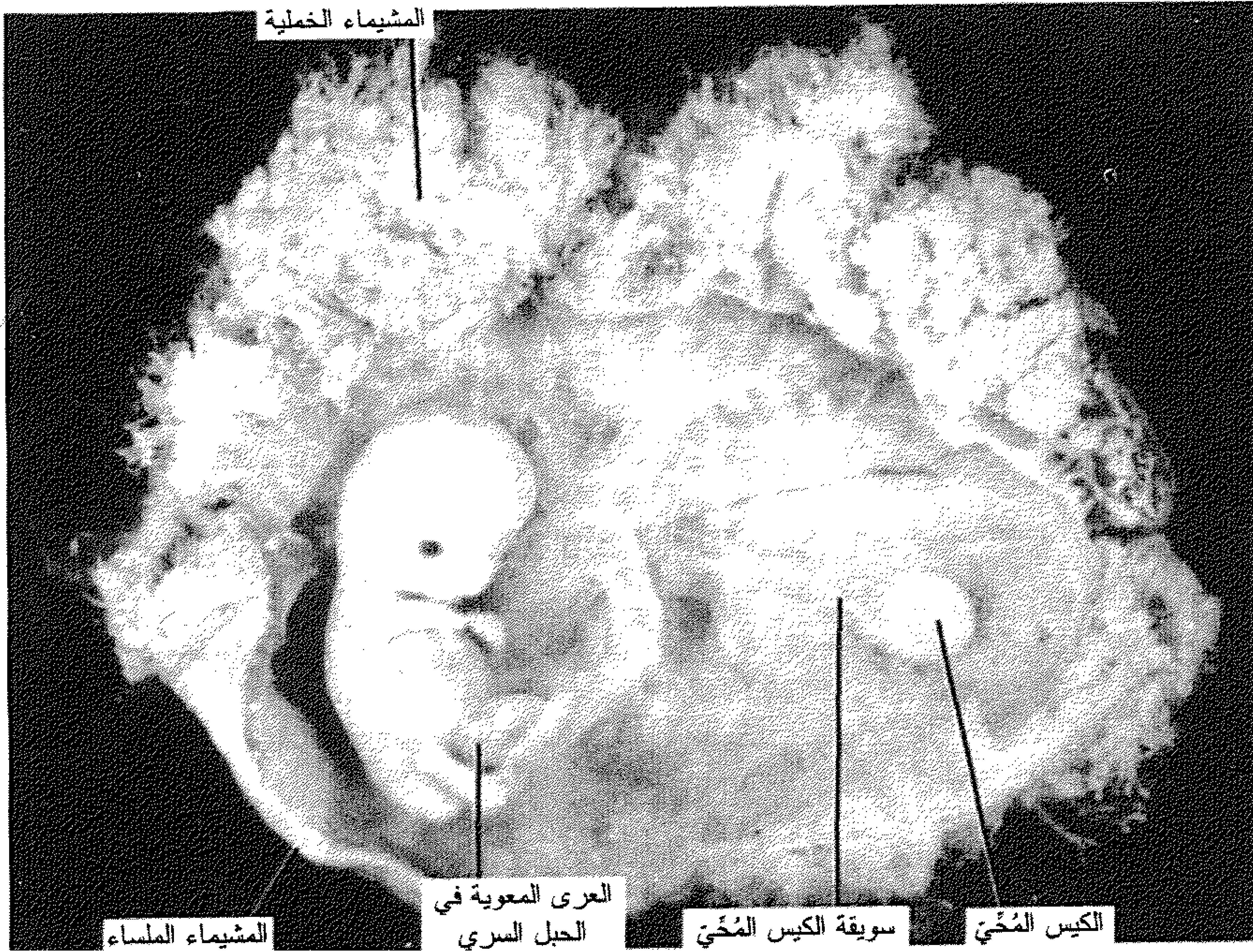
Third Month to Birth: The Fetus and Placenta

تطورُ الجنينِ Development of the Fetus

تعرف الفترة التـــي تبدأ من الأسبوع التاسع حتـــى الولادة باسم الفترة الجنينيـــة. وتـــتميز بنضج النسج والأعضاء والنمو السريع للجســـم. ويشار إلى طول الجنين عادة **بالطول التاجـــي المقعدي** (CRL) (وهو ارتفاع الجلوس) أو **الطول التاجي العقبـــي** (CHL) وهنـــا يكون القياس من قمة الجمجمـــة إلى العقب (ارتفاع الوقوف) . وتـــقاس هذه القياسات بالسنـــتيمترات وتتعلق بعمر الجنين بالأسابـــيع أو الأشهر (الجدول1.6 ، الصفحة 138) ، ويكـــون نمو الطول واضحاً فـــي الأشهر: الثالث والرابع والخـــامس. وأما زيادة الوزن فتلاحظ بوضوح فـــي الشهرين الأخيرين مـــن الحمل. **تعدُّ مدّة الحمل280 يوماً أو أربعين أسبوعاً منذ بداية آخر طمث مدّة طبيعية أو الأكثر دقة662 يوماً أو38 أسبوعاً بعد الإلقاح بصفة عامة.** وفي المناقشات والدراسات التالية سيحتسب العمر منذ زمن الإخصاب ويعبر عنه بالأسابيع أو الأشهر.

الجدول 1.6: نمو الطول والوزن أثناء الفترة الجنينية

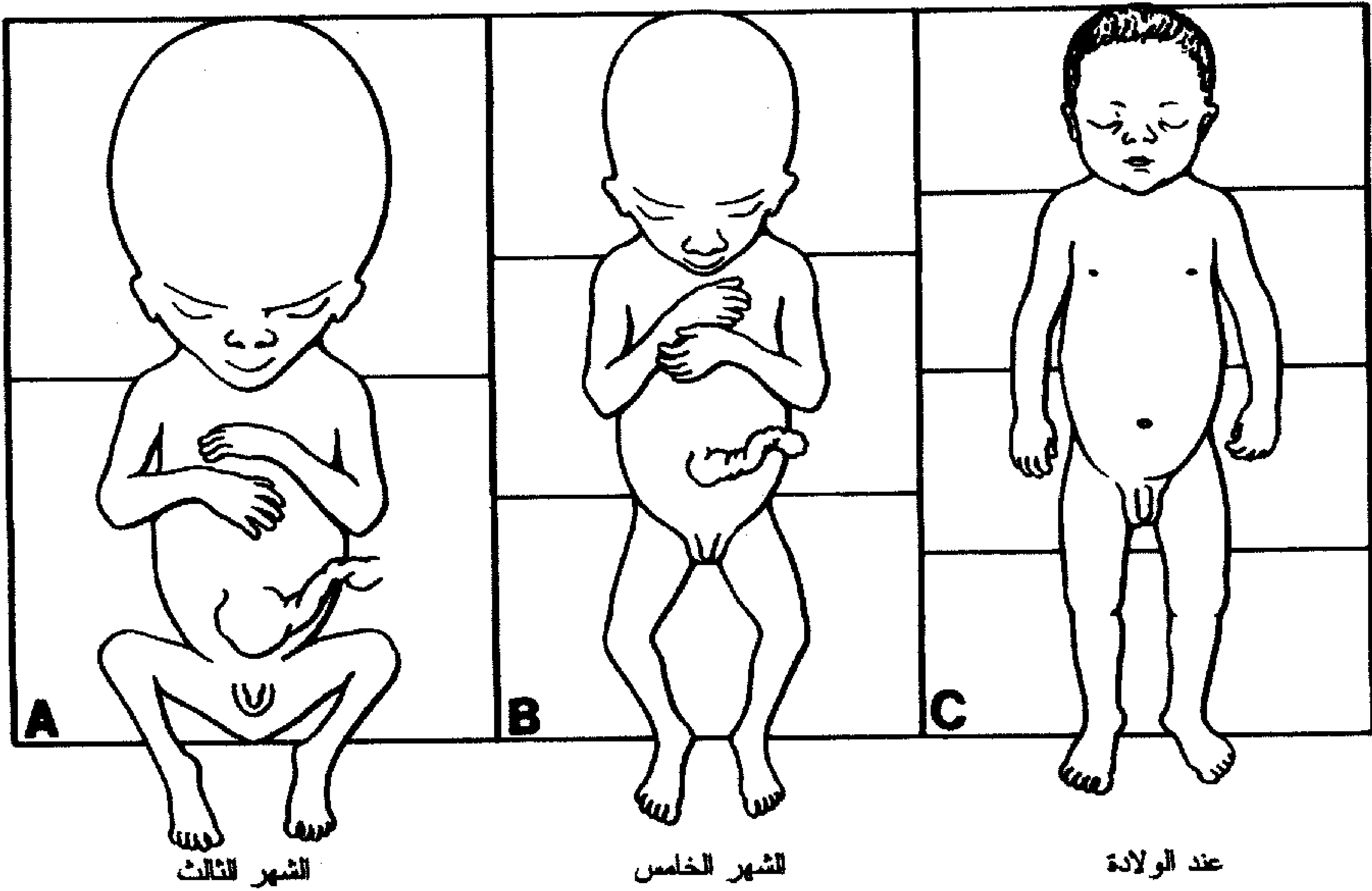
العمر (بالأسابيع)	الطول التاجي المقعدي (سم)	الوزن (غ)
12-9	8-5	45-10
16-13	14-9	200-60
20-17	19-15	450-250
24-21	23-20	820-500
28-25	27-24	1300-900
32-29	30-28	2100-1400
36-33	34-31	2900-2200
38-37	36-35	3400-3000



الشكل 1.6: جنين عمره 9 أسابيع. لاحظ كبر حجم الرأس بالمقارنة مع باقي الجسم، يشاهد الكيس المُحِّيّ والقناة المُحِّيّة الطويلة في الجوف المشيمائي. لاحظ الحبل السري وانفتاق العرى المعوية، وتوجد زغابات كثيرة في أحد جانبي المشيمة (المشيمة الخَملِيّة)، بينما يكون الجانب الآخر ناعماً (المشيمة الملساء).

التبدلاتُ الشهْرِيَّةُ MONTHLY CHANGES

إن أحد أكثر التغيرات ملاحظة أثناء الحياة الجنينية هو التباطؤ النسبـــي في نمو الرأس بالمقارنة مع باقي الجسم. ففي **بداية الشهر الثالث** يشكل الرأس نصف الطول التاجي المقعدي تقريباً (الشكل 1.6 والشكل 2.6). ويشكل الرأس مع **بداية الشهر الخامس** ثلث الطول التاجي العقبـــي، ويشكل عند الولادة **ربع الطول التاجي العقبـــي** تقريباً (الشكل 2.6). وهكذا نلاحظ مع مرور الزمن تسارع النمو الجسدي وتباطؤ النمو الرأسي.



الشكل 2.6: حجم الرأس بالمقارنة مع الجسم في المراحل المختلفة من التطور.

ويصبح الوجه **أثناء الشهر الثالث** أكثر مشابهة للشكل البشري (الشكلان 3.6 و4.6)، وتتجه العينان في البدء جانبياً ثم تتجه بطنياً بالنسبة لشكل الوجه. ثم تتوضع الأذنان قريبة من موضعها النهائي لها في جانبـــي الرأس (الشكل 3.6). ويبلغ كل من الأطراف طوله النسبـــي بالنسبة لباقي الجسم مع أنَّ الأطراف السفلية تبقى أقصر قليلاً وأقل نماءً من الأطراف العلوية. وتوجد **مراكز تعظم أولية** في العظام الطويلة والجمجمة في الأسبوع الثانـــي عشر. وكذلك تتطور الأعضاء التناسلية الظاهرية في الأسبوع 12 إلى درجة يمكن فيها تعيين جنس الجنين بالفحص الخارجي (بالصدى أو فائق الصوت)، **وتسبب العرى**

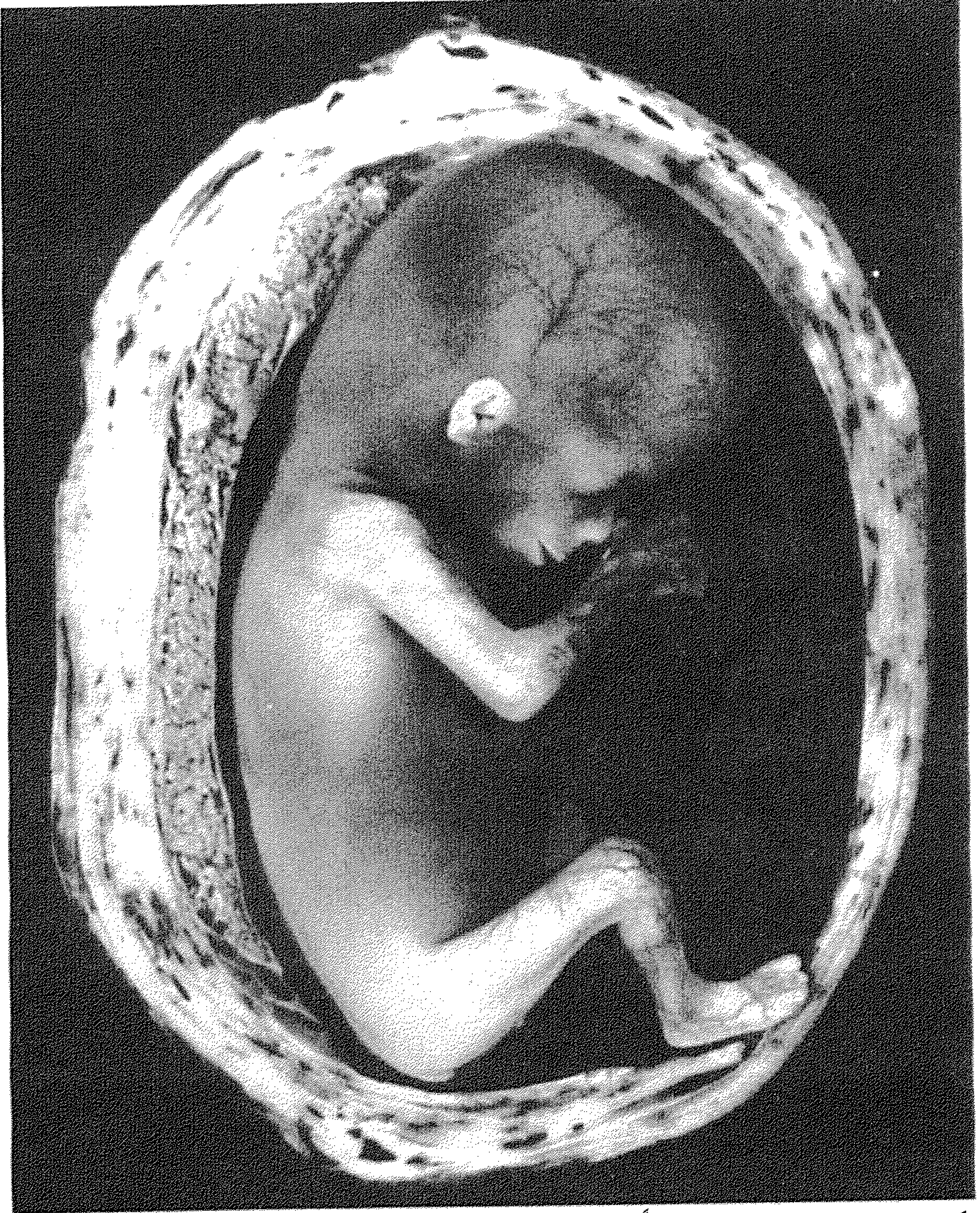
المعوية أثناء الأسبوع السادس انتباجاً كبيراً (فتقاً) في الحبل السري ولكنها تنسحب في الأسبوع الثانـــي عشر إلى داخل البطن، ويظهر في نهاية الشهر الثالث نشاط انعكاسي يمكن تحريضه لدى الأجنة الساقطة، مما يدل على وجود فعالية عضلية نشيطة.



الشكل 3.6: جنين بعمر 11 أسبوعاً، لا يزال الحبل السري يظهر انتباجاً في قاعدته ناجماً عن انفتاق العرى المعوية. أصابع القدمين متطورة ويمكن تمييز جنس الجنين وتفتقد جمجمة هذا الجنين الحدود المحيطية الناعمة الطبيعية.

ويتطاول الجنين بسرعة أثناء **الشهرين الرابع والخامس** (الشكل 5.6 والجدول 1.6). ويكون طول الجنين التاجي المقعدي 15 سم تقريباً في نهاية النصف الأول من الحياة الجنينية وهو تقريباً نصف الطول الإجمالي للوليد. ويزداد وزن الجنين قليلاً أثناء هذه الفترة ويبقى

حتـــى نهاية الشهر الخامس أقل من 500غ. ويتغطى الجنين بشعر ناعم، يدعى "**زَغَبُ الجنينِ**"؛ ويشاهد الحاجبان وشعر الرأس. **ويمكن للأم أن تشعر بحركة الجنين أثناء الشهر الخامس.**



الشكل 4.6: جنين بعمر 12 أسبوعاً في الرحم. لاحظ رقة جلد الأطراف وظهور الأوعية الدموية فيها، وللرأس جميع الخصائص البشرية، ولكن لا تزال الأذنان بدائيتين. وتبدأ الحركة في هذا الوقت ولكن أمه لا تشعر بها.

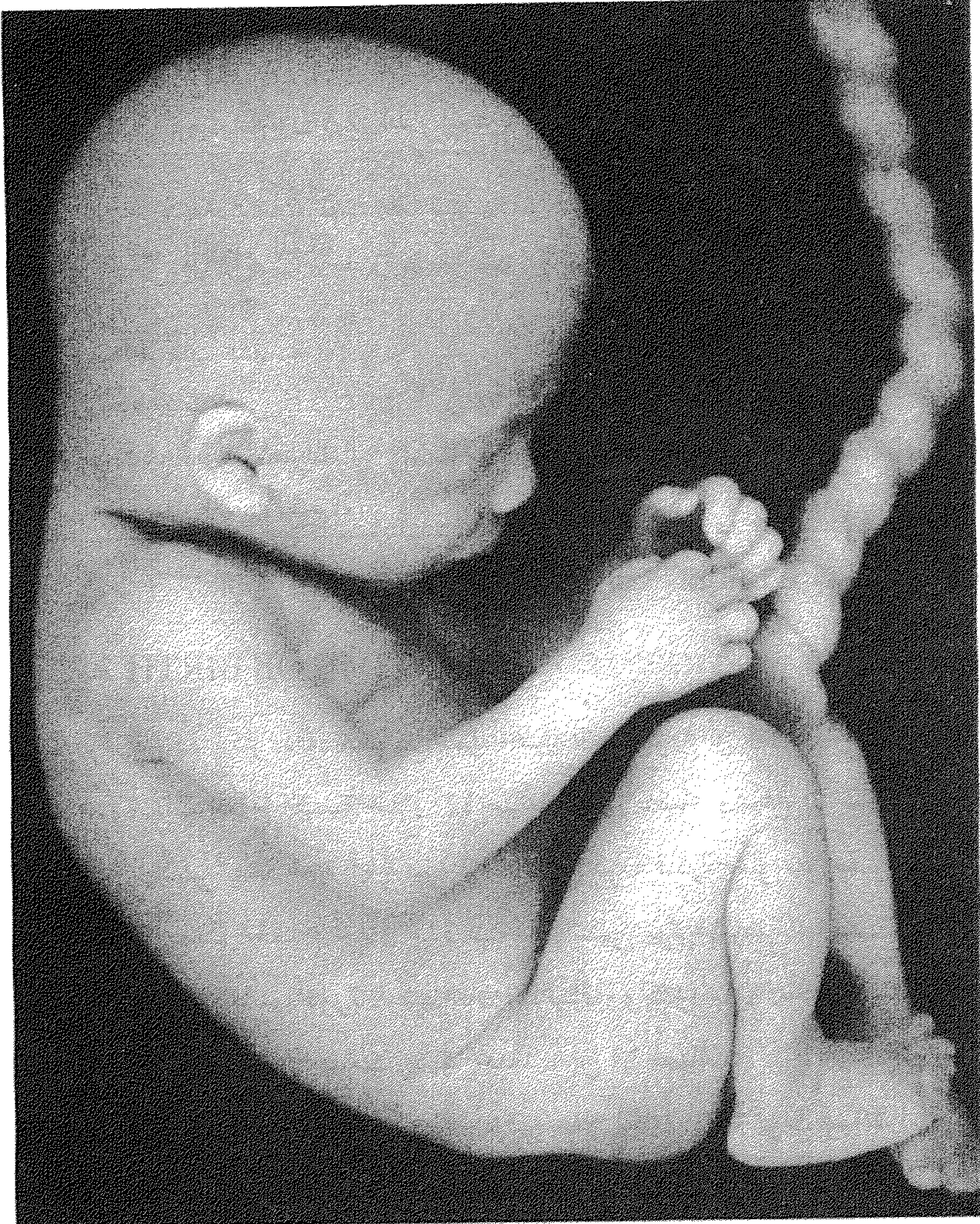
يزداد الوزن كثيراً في **النصف الثانـــي من الحياة الرحمية** ولا سيما أثناء الشهرين والنصف الأخيرة، حيث يضاف 50% من الوزن الكامل (حوالي 3200 غ). ويصبح جلد الجنين أحمر في الشهر السادس وله منظر مجعد بسبب فقدان النسيج الضام تحت الجلد. ويواجه الجنين الذي يولد في **الشهر السادس** صعوبة كبيرة في البقاء حياً. ومع أنَّ هناك عدة أجهزة قادرة على العمل الوظيفي إلاَّ أنَّ الجهاز التنفسي والجهاز العصبـــي المركزي لا يكونان متمايزان بدرجة كافية، ولا يكون التنسيق بين الجهازين متوطداً جيداً. ويكون طول الجنين بين الشهر 6.5-7 حوالي 25 سم ويزن تقريباً 1100 غ. فإذا ولد في هذا الوقت فمن المحتمل أن يعيش بنسبة 90%. ويظهر (الجدول 2.6) بعض الحوادث التطورية أثناء الأشهر السبعة الأولى.



الشكل 5.6: جنين بعمر 18 أسبوعاً، يتصل بالمشيمة بحبله السري، جلد الجنين رقيق نتيجة فقدان الدهون تحت الجلد. لاحظ فِلَقَ المشيمة والسَّلى.

ويكتسب الجنين أثناء الشهرين الأخيرين حدوداً مدورة نتيجة ترسب الدهون تحت الجلد

(الشكل 6.6)، ويتغطى الجلد في نهاية الحياة الجنينية بمادة بيضاء دهنية (**الطلاء الدهنـــي أو الجبنـــي**) ويتألف من مواد إفرازية ناتجة عن الغددْ الزُهميّة.



الشكل 6.6: جنين بعمر 7 أشهر، ويمكن له أن يعيش، وله استدارة محيطية واضحة نتيجة ترسب الشحوم تحت الجلد، لاحظ انفتال الحبل السري.

تكون الجمجمة في نهاية **الشهر التاسع** ذات محيط أكبر من جميع مقاسات محيط الجسم،

وهي حقيقة هامة تتعلق بمروره من القناة الولادية أثناء الولادة. ويتراوح وزن الجنين الطبيعي في زمن الولادة بين 3000-3400 غ. ويبلغ الطول التاجي المقعدي حوالي 39 سم ويبلغ الطول التاجي العقبـــي حوالي 50 سم. وتكون الخصائص الجنسية واضحة ويجب أن تكون الخصيتان في الصفن.

الجدول 2.6: تطور المستويات أثناء الحياة الجنينية

الحدث	العمر (بالأسابيع)
ظهور البراعم الذوقية	7
البلع	10
الحركات التنفسية	16-14
حركات المص	24
سماع بعض الأصوات	26-24
حساسية العين للضوء*	28

* يحدث تمييز بعض أنماط اللون بعد الولادة

زَمَنُ الوِلادَةِ TIME OF BIRTH

يتقرر زمن الولادة أكثر دقة بحساب عمر الجنين 266 يوماً أو 38 أسبوعاً بعد الإلقاح (الإخصاب). ويحدث إلقاح البيضة خلال 12 ساعة من الإباضة. ويمكن أن تبقى النطاف في الجهاز التناسلي حتـــى مدة ستة أيام قبل الإباضة وتكون قادرة على الإخصاب. وتحدث معظم الحمول إذا حدث الجماع خلال مدة ستة أيام تنتهي يوم الإباضة. ويجب أن ترى الأم الحامل طبيب التوليد إذا فاتتها دورتان شهريتان متتاليتان. وكثيراً ما لا يمكنها في ذلك الوقت تذكر الجماع المخصب ولذلك يصعب عليها تحديد زمن الإخصاب.

يحتسبُ طبيب التوليد تاريخ الولادة على أساس عمر الحمل 280 يوماً أو 40 أسبوعاً منذ أول يوم لآخر فترة حيض طبيعية (LNMP)، وإذا كانت فترات الحيض لدى المرأة 28 يوماً فسيكون الحساب دقيقاً، ولكن إذا كانت الدورات الطمثية غير منتظمة فقد تحدث أخطاء جوهرية في الحساب. وقد تحدث مضاعفات إضافية إذا حدث نزف في اليوم 14 من الإخصاب نتيجة الفعالية التخريشية للكيسة الأُرَيْمِيَّة (الكيسة الجنينية) عند انغراسها في

الرحم (انظر الفصل الثالث). وليس من السهل في هذه الحالات تقدير زمن الولادة. تولد معظم الأجنة خلال فترة 10-14 يوماً من تاريخ الولادة المحتسب فإذا حدثت الولادة قبل أوانها بكثير سميت الحالة الولادة **المبتسرة** أو **المبكرة**، وإذا تأخرت عن ميعادها المقدر سميت الحالة **بالإجرار** أو الولادة المتجاوزة للنضج.

وقد نحتاج أحياناً إلى تقرير عمر الجنين أو الجنين الصغير وذلك بمقارنة المعطيات حول بداية الدورة الطمثية الأخيرة مع طول الجنين ووزنه وبعض الخصائص الشكلية النموذجية في شهر معين من التطور، ويمكن بذلك تقدير عمر معقول للجنين. والأداة المهمة لتقييم العمر هي **الفائق الصوت** الذي يمكن أن يعطي عمر الولادة بدقة 1-2 يوماً، بقياس الطول التاجي المقعدي خلال الأسابيع 7-14، وأما القياس الشائع الاستخدام بين الأسبوع 16-30 فيستخدم البعد بين **العظمين الجداريين (BPD)** ومُحيط الرأس والبطن وطول الفخذ. وإنَّ التقدير الدقيق لحجم الجنين وعمره أمرٌ هام في تدبير الحمل، ولاسيما إذا كان حجم حوض الأم صغيراً أو في حال وجود عيب ولادي لدى الجنين.

علاقات سريريَّة CLINICAL CORRELATES

وزنُ الولادةِ المنخفضُ Low Birth Weight

ثمّة تفاوتات واسعة في طول الجنين ووزنه، ولا تتعلق هذه القيم أحياناً بعمر الجنين بالأشهر أو الأسابيع. وتتحدد جميع العوامل التـي تؤثر على الطول والوزن وراثياً ولكن العوامل البيئية تقوم بدور مهم في ذلك أيضاً.

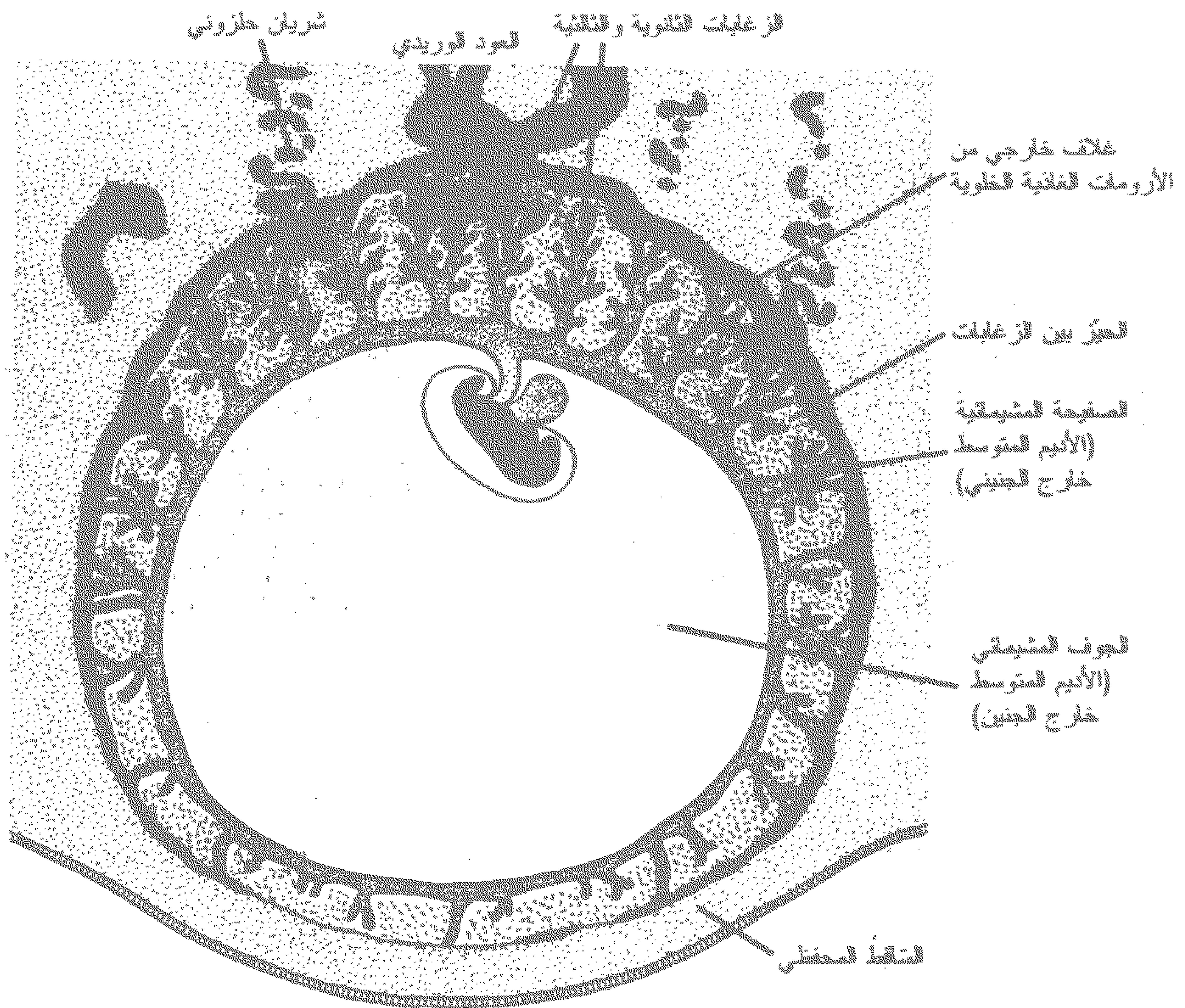
إنَّ **تقييد النمو داخل الرحم (IUGR)** مصطلح يطلق على الرضع الذين ينقص وزنهم عن 10% أو تحتها من وزن الولادة المقدّر لعمر حملي ما. ويوصف مثل هؤلاء الرضع على أنهم صغار بالنسبة لعمرهم. ويطلق عليهم مصطلح **"صغير بالنسبة لعمر الحمل" (SGA)** ويكون ذلك لسوء التغذية الجنينية أو سوء النضج. وهناك تقريباً 1 من كل 10 أطفال لديهم IUGR ويزداد عند هؤلاء اختطار حدوث العوز العصبـي والتشوهات الخلقية وارتشاف العقي ونقص سكر الدم ونقص كلس الدم ومتلازمة الضائقة التنفسية (RDS). وتكون نسبة الوقوع لدى السود أعلى منها لدى البيض. وتشمل العوامل السببية: الشذوذات

الصبغية (10%)، والماسخات والعدوى الخلقية (الحصبة الألمانية والفيروسات المضخمة للخلايا وداء المقوسات والداء الزهري)، وسوء صحة الأم (كوجود فرط الضغط الشرياني والأمراض القلبية الوعائية والكلوية)، والحالة التغذوية الوالدية والمستوى الاجتماعي الاقتصادي وعادة التدخين ومعاقرة الكحول والأدوية الأخرى. والعوز المشيمي والولادات المتعددة (مثلاً التوائم والثلاثيات)، وإنَّ الأجنة التي تزن دون 500غ نادراً ما تعيش، وأما ذوي الوزن بين 500-1000غ فتعتمد حياتهم على توفر العناية اللازمة الحاذقة. وعلى أي حال فإنَّ الذين يولدون دون وزن 1000غ ويعيشون سيعانون من تراجع عصبي شديد. وقد تولد الأجنة في تمام الحمل المقدر لها لكنها تكون **صغيرة** بسبب تقييد النمو داخل الرحم (IUGR) أو بسبب ولادتها المبتسرة.

إنَّ عامل تحريض النمو الرئيسي أثناء التطور قبل الولادة وبعدها هو **عامل النمو شبه الإنسولين -I، (IGF-I)، والذي يمتلك خصائص مولدة للانقسام والبناء.** وإنَّ النسج الجنينية التي تعَبِّر IGF-I والمستويات المصلية تتعلق بالنمو الجنيني، وتؤدي الطفرات في جين IGF-I إلى حدوث تقييد النمو داخل الرحم IUGR، ويستمر هذا التراجع في النمو بعد الولادة. وعلى العكس من الفترة قبل الولادة يعتمد النمو بعد الولادة على هرمون النمو (GH). ويرتبط هذا **الهرمون بمستقْبله** (GHR) منشطاً طريق تنبيغ الإشارات ومؤدياً إلى تركيب وإفرازه IGF-I. ويؤدي حدوث الطفرات في مستقبلات هرمون النمو إلى حدوث **قزامة لارون** المتصفة بتراجع النمو، ونقص تنسج وسط الوجه والصلبة الزرقاء وتحدد انبساط المرفق. وتظهر لدى هؤلاء المصابين حالة خفيفة من تقييد النمو داخل الرحم IUGR أو تكون غير موجودة، إذ لا يعتمد إنتاجَّ IGF-I داخل الرحم على هرمون النمو أثناء التطور الجنيني.

الأغشيةُ الجنينيةُ والمشيمةُ Fetal Membranes and Placenta

تتزايد متطلبات الجنين للعوامل المغذية وللعوامل الأخرى مع نموه، وتسبب تبدلات رئيسية في المشيمة. وأهمها زيادة سطح المنطقة بين المكونات الأمومية والجنينية لتسهيل التبادل. وتتبدل الأغشية الجنينية مع زيادة الإنتاج السَّلَويّ.

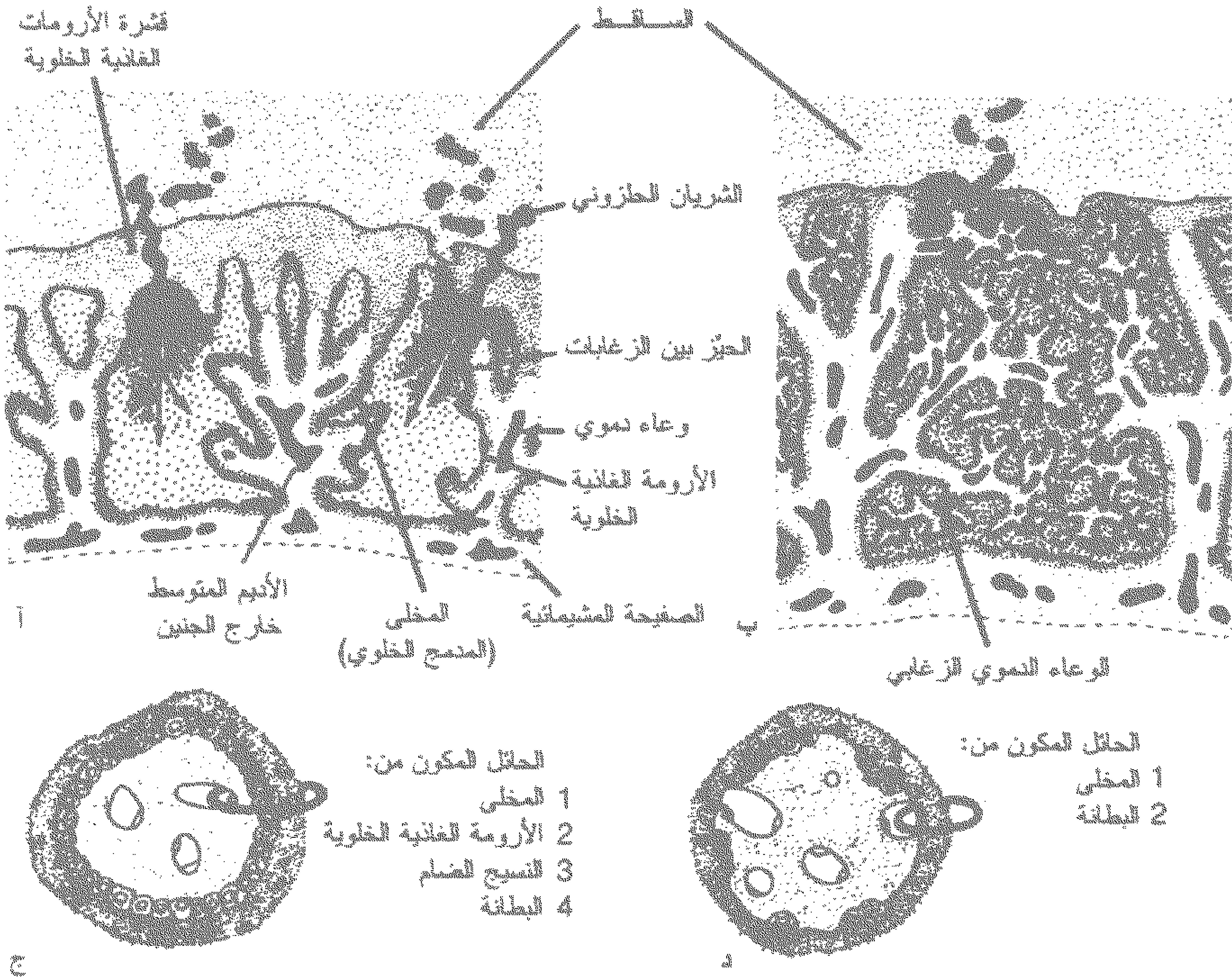


الشكل 7.6: جنين بشري في بداية الشهر الثانـــي من التطور. تكون الزغابات متعددة ومتطورة جيداً في القطب الجنينـــي، وأما في القطب المقابل فهي قليلة وضعيفة التطور.

التبدلاتُ في الأرومةِ الغاذيَةِ CHANGES IN THE TROPHOBLAST

تتصف الأرومة الغاذية مع بداية الشهر الثانـــي بزيادة عدد الزغابات الثانوية والثالثية التـــي تعطي منظراً شعاعياً (الشكل 7.6)، وتأخذ الزغابات شكل المرساة في الأدم المتوسط من الصفيحة المشيمية وتلتصق محيطياً بالغشاء الساقط الأمومي بوساطة القشرة الأرومية الخلوية الغاذية الخارجية. ويتكون سطح الزغابات من المَدمج الخلوي (المخلى) متوضعاً على طبقة من الخلايا من الأرومة الغاذية الخلوية التـــي تغطي بدورها لباً من الأدم المتوسط الوعائي (الشكل 8.6 آ وج)، وإنَّ الجهاز الوعائي الشعري الذي يتطور في لب الزغابة يتفرَّع سريعاً ليصبح بتماس مع الأوعية الشعرية للصفيحة المشيمية وسويقة الاتصال وبهذا تنشأ عنها

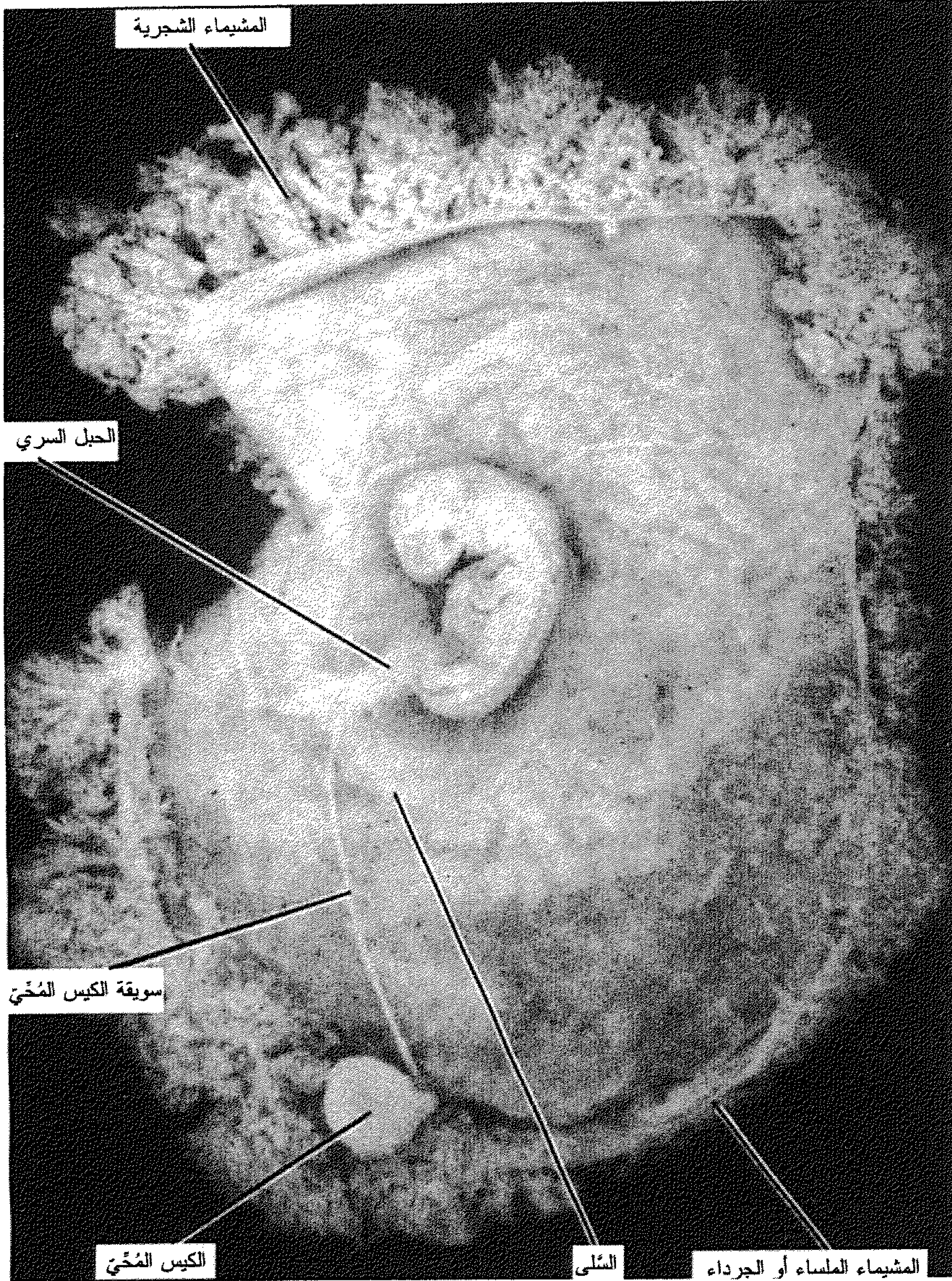
الجهاز الوعائي خارج الجنين (انظر الشكل 15.5).



الشكل 8.6: تركيب الزغابات في مراحل مختلفة من التطور، آ. يخترق الأدم المتوسط خارج الجنين أثناء الأسبوع الرابع الزغابات الجذعة باتجاه الصفيحة الساقطية. **ب**. يكون جدار الشعريات بتماس مباشر مع المخلى (المدمج الخلوي) أثناء الشهر الرابع، وفي كثير من الزغابات الصغيرة. **ج** و**د**. تكبير للزغابات المشاهدة في آ و**ب** على التوالي.

وفي خلال الأشهر التالية تبزغ امتدادات صغيرة متعددة من الجذعات الزغابية الموجودة لتتفرع محيطة **بالأحياز الجَوْبِيَّة** أو **بين الزغابية**. وتكون هذه الزغابات الجديدة التشكل بدائية في البدء (الشكل 8.6 ج)، ولكن تختفي مع بداية الشهر الرابع الخلايا الأرومية الغاذية الخلوية وبعض خلايا الأنسجة الضامة وتبقى الطبقتان المخلوية والبطانية في جدار الأوعية الدموية الطبقتان الوحيدتان اللتان تفصلان بين دورانـــي الأم والجنين (الشكل 8.6ب ود). وكثيراً ما تصبح طبقة المخلى رقيقة جداً، وكثيراً ما نجد قطعاً كبيرة تحتوي نوى متعددة متقطعة وتسقط في البِرَك الدموية بين الزغابية. وتعرف هذه القطع باسم **العُقَد المَخْلَوية**، وتدخل دوران الأم وتتفكك دون أن تسبب ظهور أعراض. ويترقى **اختفاء** خلايا الأرومات الغاذية

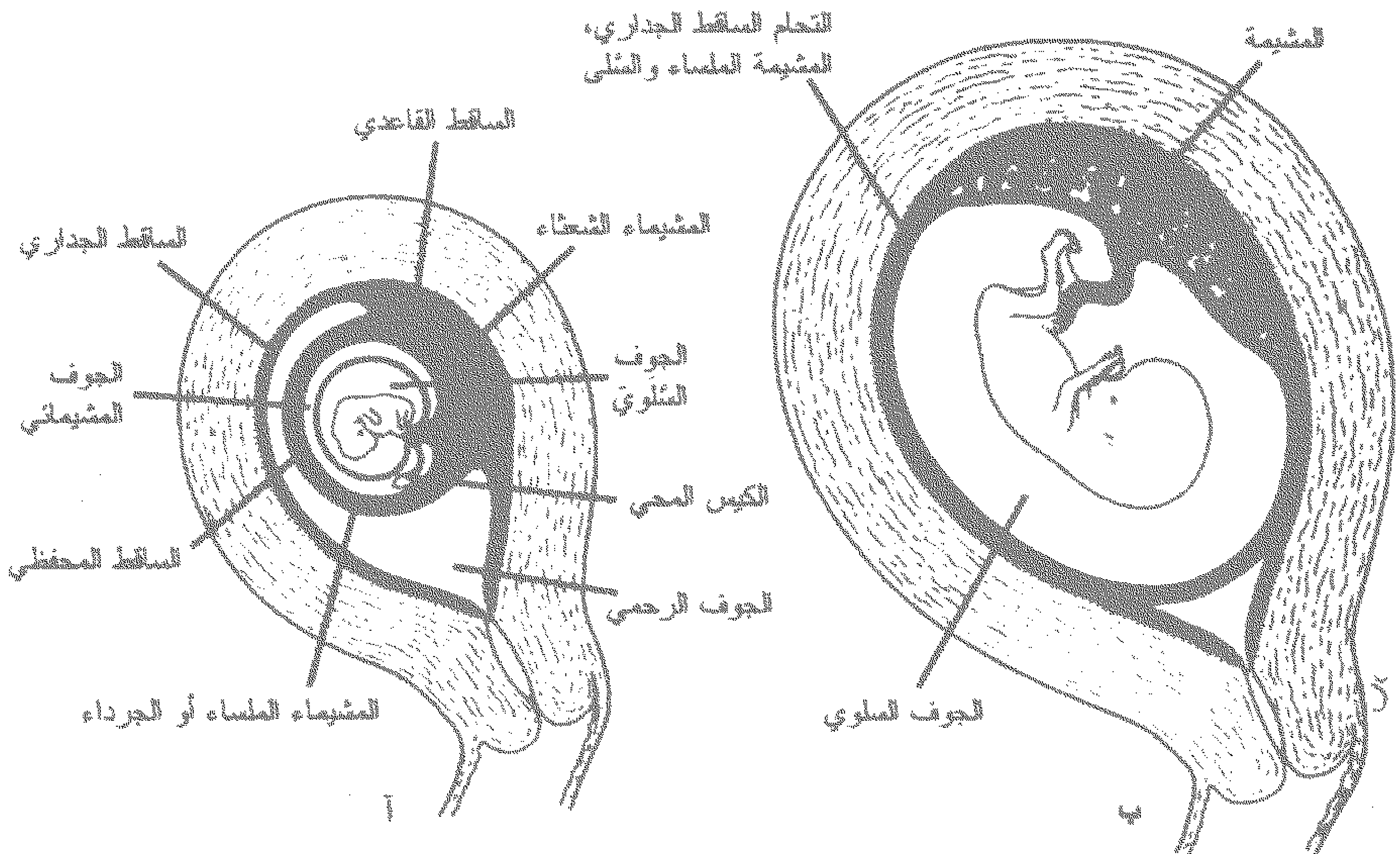
باستمرار من الزغابات الصغيرة إلى الكبيرة. ومع أن بعضها قد يبقى دائماً في الزغابات الكبيرة، ولكنها لا تسهم في التبادل بين الدورانين.



الشكل 9.6: جنين في الأسبوع السادس. فتح الكيس السَّلَويّ والجوف المشيمي لكشف الجنين ومشاهدة المنظر الشجري للأرومة الغاذية في القطب الجنيني على عكس الزغابات الصغيرة في القطب المجافي للجنين وسويقة الاتصال والكيس المُحِّيّ مع قناته الطويلة جداً.

المشيماءُ الشَّعثاءُ (الخَمِلَةُ) والسَّاقِطُ القاعديُّ
CHORION FRONDOSUM AND DECIDUA BASALIS

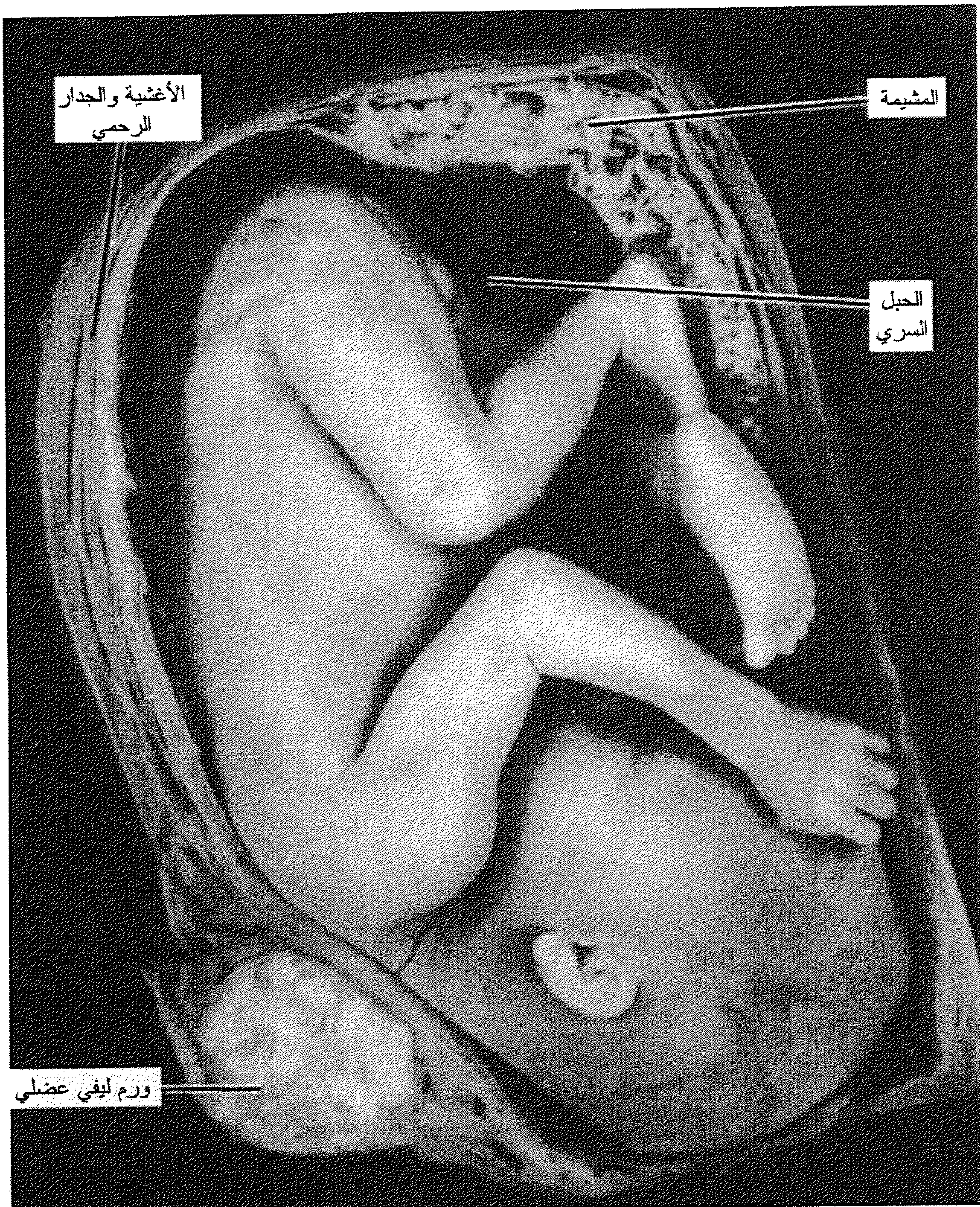
تغطي الزغابات السطح المشيمي بالكامل في الأسابيع الباكرة من التطور (الشكل 7.6): وأما مع تقدم الحمل فتستمر الزغابات في القطب الجنيني بالنمو والتوسع فتنشأ عنها **المشيماء الخَمِلة** (الشعثاء أو الشجرية) بينما تتنكس الزغابات في القطب المجافي للجنين (أو المقابل له) ويصبح هذا الجانب في الشهر الثالث معروفاً باسم **المشيماء الملساء** (الشكل 9.6 والشكل 10.6آ).



الشكل 10.6: علاقة الأغشية الجنينية بجدار الرحم آ. في نهاية الشهر الثاني. لاحظ الكيس المُحِّيّ في الجوف السَّلَويّ بين السَّلى والكوريون. تختفي الزغابات في القطب المجافي للجنين (الكوريون أو المشيماء الملساء) **ب**. حدث التحام السَّلى (الكوريون) أي المشيماء وامَّحى الجوف الرحمي بالتحام الكوريون أو المشيماء الملساء والساقط الجداري في نهاية الشهر الثالث.

وينعكس الفارق بين القطبين الجنيني والمجافي عنه أومقابله على تركيبة الغشاء **الساقط**، وهي الطبقة الوظيفية من البطانة الرحمية التي تنفصل أثناء الولادة. فالساقط فوق المشيمة الشعثاء أو **الساقط القاعدي**، يتألف من طبقة كثيفة من الخلايا الكبيرة هي الخلايا الساقطية، مع كمية وفيرة من الدهون والغليكوجين. وترتبط هذه الطبقة (الصفيحة الساقطية) بالمشيمة

بشدة. وأما الطبقة الساقطية المجافية للجنين فتسمى **بالساقط المحفظي** (الشكل 10.6آ) ومع نمو الحويصلات المشيمية تصبح هذه الطبقة مشدودة ومتنكسة، ثم تصبح لاحقاً المشيماء الملساء المتماسة مع جدار الرحم (الساقط الجداري)، في الجانب المقابل من الرحم ثم تلتحم الطبقتان (الشكل 10.6 حتـــى 12.6) سادة اللمعة الرحمية. وهكذا يكون الجزء الوحيد من المشيماء أو الكوريون المشارك في عمليات التبادل هو **المشيماء الشعثاء** والتـــي تشكل سوية

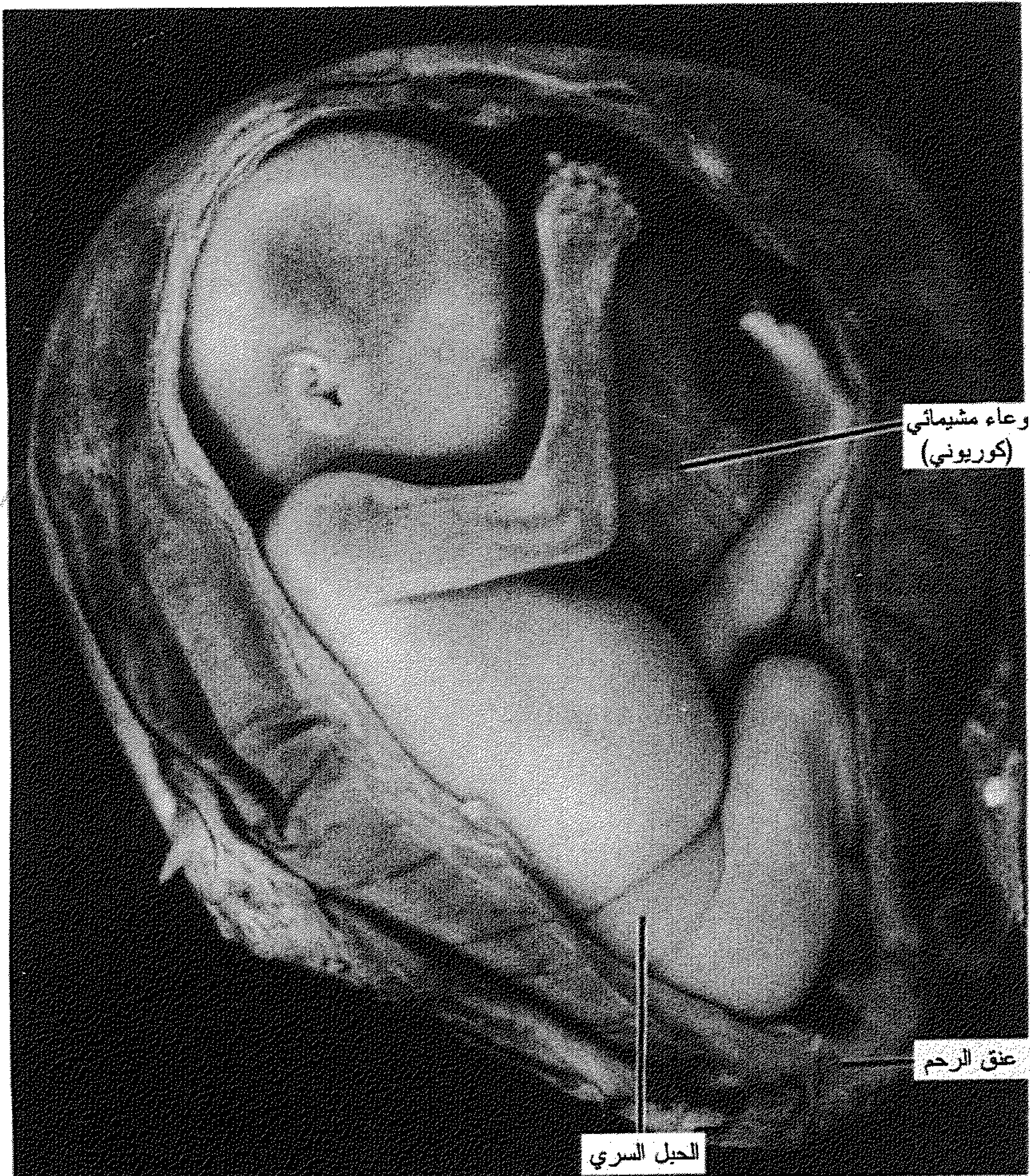


الشكل 11.6: جنين بعمر 19 أسبوعاً في مكانه الطبيعي من الرحم يظهر فيه الحبل السري والمشيمة، جوف الرحم وقد امَّحى، يوجد في جدار الرحم كتلة نامية كبيرة هي ورم ليفي عضلي.

مع الساقط القاعدي المشيمة. وعلى نحو مماثل فإنَّ التحام السَّلى والكوريون يشكلان **الغشاء السَّلَويّ المشيمي** الذي يسد الجوف المشيمي (الشكل 10.6آ وب) وهو الغشاء الذي يتمزق أثناء المخاض (مخرجاً الماء).

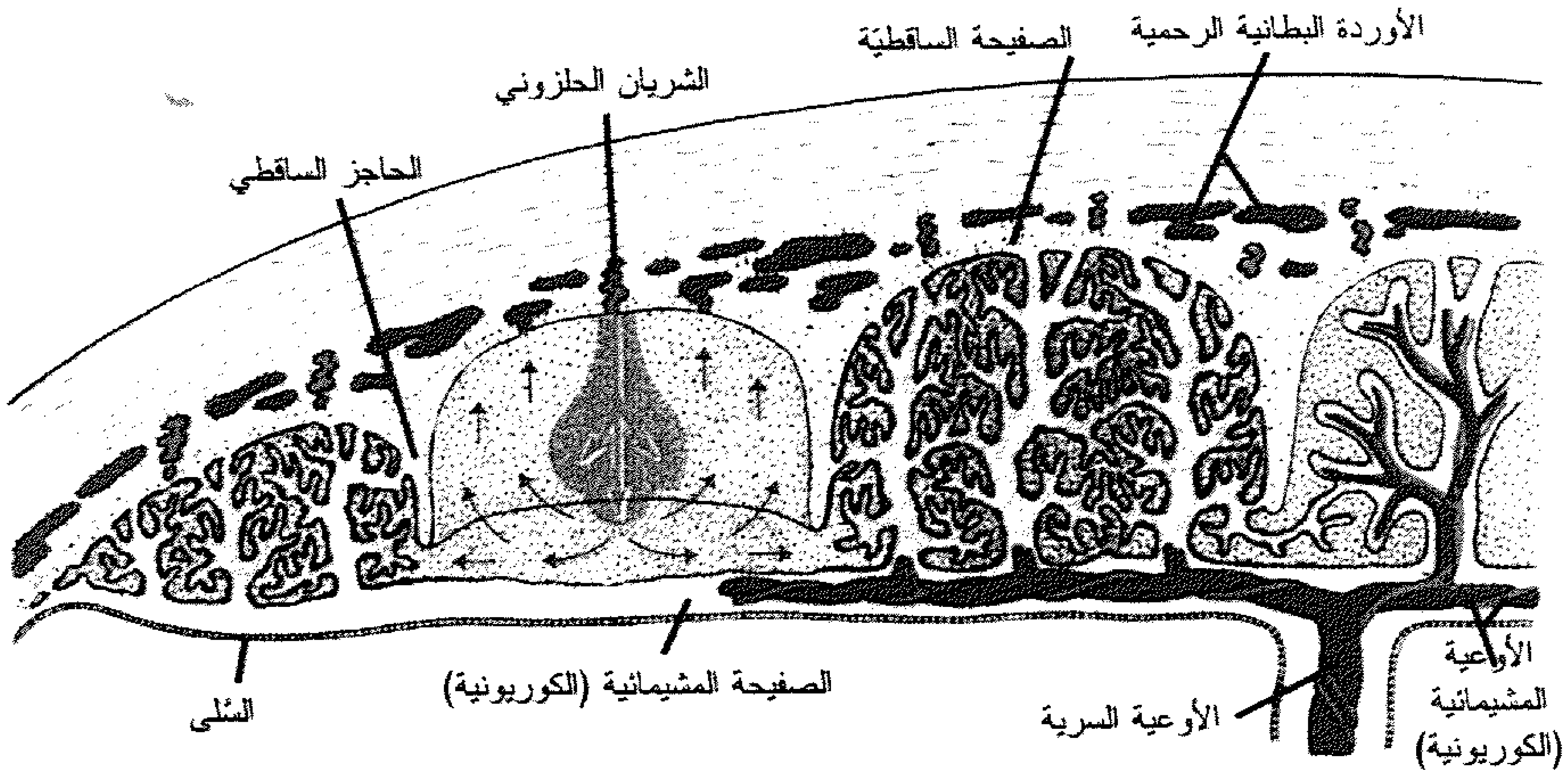
تَركيبُ المشيمةِ Structure of the Placenta

تـــتألف المشيماء مع بداية الشهر الرابع من مكونين هما: (آ) الجزء الجنينـــي ويتألف من



الشكل 12.6: جنين بعمر 22 أسبوعاً في الرحم، وقد أزيلت أجزاء من جدار الرحم والسَّلى لإظهار الجنين. وتشاهد الأوعية المشيمية في الخلفية تتجه نحو الحبل السري، ويلتف الحبل السري بشدة حول البطن ويرجح أنه سبب وضعية الجنين الشاذة في الرحم (الوضعية المقعدية).

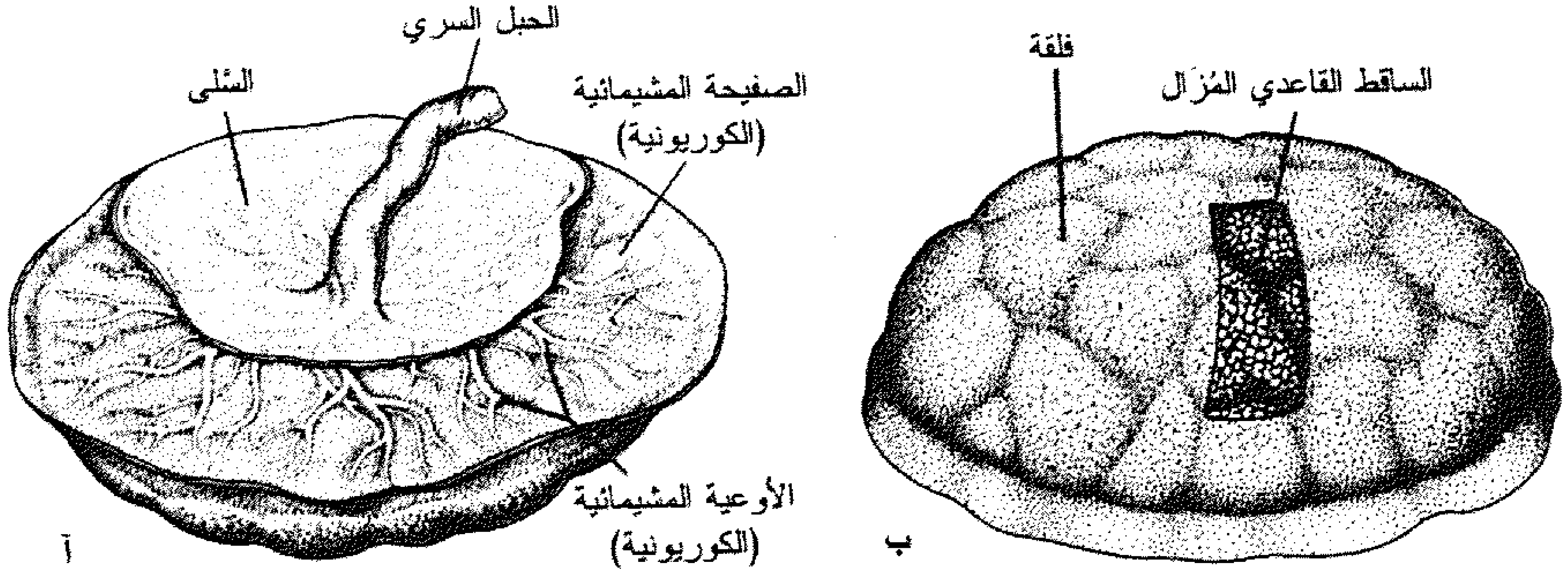
المشيماء الشعثاء و(ب) الجزء الوالدي ويتألف من **الساقط القاعدي** (الشكل 10.6ب). وتتحدد المشيمة من الجانب الجنينـــي **بالصفيحة المشيمائية (الكوريونية)** (الشكل 13.6)، وتتحدد المشيمة على الجانب الوالدي بالغشاء القاعدي وتندمج فيها الصفيحة الساقطية بشدة بالمشيمة. وتكون خلايا الأرومة الغاذية والساقطية ممتزجة في منطقة الاتصال. وتتميز هذه المنطقة بوجود الخلايا العملاقة المخلوية والساقطية وتكون غنية بالمواد خارج الخلايا العديمة الشكل. وتتنكس في هذا الوقت معظم خلايا الأرومة الغاذية الخلوية. وتوجد الأحياز بين الزغابية التـــي تمتلئ بالدم الوالدي فيما بين الصفيحة المشيمية والقاعدية. وتشتق من الجَوْبات في الأرومة الغاذية المخلوية وتتحدد بالمخلى الجنينـــي المنشأ. وتنمو الشجرة الزغابية في البحيرات الدموية بين الزغابية (الشكل 13.6 و17.6).



الشكل 13.6: المشيمة في النصف الثانـــي من الحمل. الفلق مفصولة جزئياً بالحجب الساقطية (الوالدية)، ويرجع معظم الدم بين الزغابـــي إلى الدوران الوالدي بطريق الأوردة البطانية الرحمية. وهناك قسم بسيط يدخل الفلق المجاورة، وتتحدد الأحياز بين الزغابية بالمخلى (المدمج الخلوي).

يشكل الساقط **أثناء الشهرين الرابع والخامس** عدداً من الحجب الساقطية التـــي تتبارز في الأحياز بين الزغابية ولكنها لا تصل إلى الصفيحة المشيمية (الشكل 13.6). ولهذه الحجب لبٌّ من النسيج الوالدي ولكن سطحها مغطى بطبقة من الخلايا المخلوية ولذلك وفي جميع الأوقات تفصل الطبقة المخلوية الدم الوالدي الموجود في البحيرات بين الزغابية عن النسيج الجنينـــي الزغابـــي. و تنقسم المشيمة كنتيجة لتشكل هذه الحجب إلى عدد من الأجزاء أو

الفلَقِ (الشكل 14.6) ولمّا كان الحاجز الساقطي لا يصل إلى الصفيحة المشيمية فإنه يستمر الاتصال فيما بين الأحياز الزغابية البينية في الفلق المختلفة.



الشكل 14.6: مشيمة في تمام الحمل، آ. الجانب الجنينـــي. تتغطى الصفيحة المشيمائية والحبل السري بالسَّلى **ب**. يُظْهِر الجانب الوالدي الفلقَ وقد أزيل الساقط عن منطقة من المناطق. يجب فحص هذا الوجه جيداً بعد الولادة وكثيراً ما تلاحظ البقع البيضاء على واحد أو أكثر من الفلق بسبب التشكل شبه الليفينـــي الزائد وكذلك باحتشاء مجموعة من البحيرات بين الزغابات.

وتتضخم المشيمة كنتيجة لاستمرار نمو الجنين وتوسع الرحم أيضاً وتزداد مساحة سطحها وتساير نسبياً التوسع الرحمي وتغطي خلال فترة الحمل 15-30% من السطح الداخلي للرحم تقريباً. وينجم ازدياد ثخانة المشيمة عن تشجر الزغابات الموجودة وليس عن زيادة نفوذ الأنسجة الوالدية.

المشيمةُ في تمامِ الحَمْل FULL-TERM PLACENTA

تكون المشيمة في تمام الحمل قرصية الشكل ويبلغ قطرها 15-25 سم، وثخانتها 3 سم تقريباً وتزن حوالي 500-600غ. وتتمزق عند الولادة عن الجدار الرحمي وتنطرح من جوف الرحم بعد حوالي 30 دقيقة من الولادة. وعندما تشاهد المشيمة بعد الولادة من **الجانب الوالدي** تظهر عليها 15-20 منطقة متبارزة قليلاً (هي الفلق) مغطاة بطبقة رقيقة من الغشاء الساقط القاعدي يمكن تمييزها بوضوح (الشكل 14.6ب)، وتتشكل الأتلام بين الفلق بوساطة الحجب الساقطية.

وأما **السطح الجنينـــي** من المشيمة فيكون مغطى كاملاً بالصفيحة المشيمية. ويلاحظ

عليه عدد من الشرايين والأوردة الكبيرة (الأوعية المشيمية) متجهة باتجاه الحبل السري (الشكل 14.6آ). وتتغطى المشيمة بدورها بالسَّلى. ويكون اتصال الحبل السري بها قريباً من المركز عادة لكنه يكون هامشياً أحياناً. وقلّما يدخل على أي حال إلى الغشاء المشيمي من خارج المشيمة (**مغرز غلافي**).

الدَّوَرانُ المشيميُّ CIRCULATION OF THE PLACENTA

تتلقى الفلق الدم من 80-100 شريان حلزونـــي تخترق الصفيحة الساقطية وتدخل في الأحياز بين الزغابية في مسافات منتظمة أو غير منتظمة قليلاً (الشكل 13.6). وتكون لمعة الشريان الحلزونـــي ضيقة ولذلك يكون ضغط الدم في الأحياز بين الزغابية مرتفعاً. ويدفع هذا الضغطُ الدمَ إلى عمق الأحياز بين الزغابية ويجعل الزغابات الشجرية الصغيرة العديدة مغمورة بالدم المؤكسد. وعندما ينخفض الضغط يصبح جريان الدم راجعاً من الصفيحة المشيمائية باتجاه الغشاء الساقط حيث يدخل إلى الأوردة البطانية الرحمية (الشكل 13.6). ومن هنا يترح الدم من البحيرات بين الزغابية راجعاً إلى الدوران الوالدي عبر الأوردة البطانية الرحمية.

تحتوي الأحياز بين الزغابية في المشيمة الناضجة إجمالاً حوالي 150 مل من الدم والتـــي تتبدل 3-4 مرات بالدقيقة. ويتحرك هذا الدم على طول الزغابات المشيمية التـــي تحقق مساحة سطحية تقدر بين 4-14م^2. وعلى أي حال، لا يحْدث التبادل المشيمي في جميع الزغابات بل يحدث فقط في التـــي تكون أوعيتها الجنينية في تماس صميمي مع الغطاء الغشائي المخلوي. وكثيراً ما يكون في هذه الزغابات للسطح المخلوي حافة خشنة فرشاتية تحتوي زغابات مجهرية عديدة والتـــي تزيد بدرجة كبيرة المساحة السطحية ولذا تزيد معدل التبادل بين الدورانين الوالدي والجنينـــي (الشكل 6-8د). ويتألف الغشاء المشيمي الذي يفصل الدم الوالدي عن الجنينـــي في البداية من أربع طبقات هي: (آ) الغشاء البطانـــي للأوعية الجنينية (ب) النسيج الضام في لب الزغابة (ج) طبقة الأرومة الغاذية الخلوية (د) الطبقة المخلوية (الشكل 6-8ج). وعلى أي حال، وانطلاقاً من الشهر الرابع ترقّ أغشية المشيمة وتصبح بطانة الأوعية بتماس وثيق مع الغشاء المخلوي مما يسبب زيادة كبيرة في

معدل التبادل (الشكل 6-8 D). ويدعى الغشاء المشيمي أحياناً بالحائل المشيمي ولكنه في الحقيقة ليس حائلاً حيث تمر الكثير من المواد عبره بحرية. ولما كان الدم الوالدي في الأحياز بين الزغابية معزولاً عن الدم الجنيني **بالمشتق المشيمي** فتعدُّ المشيمة البشرية من **النمط المشيمي الدموي**.

وظيفةُ المشيمةِ FUNCTION OF THE PLACENTA

إنَّ الوظائف الرئيسية للمشيمة هي: (آ) **تبادل المنتجات الاستقلابية والغازيةً** بين الجريانين الدمويين الوالدي والجنيني (ب) **إنتاج الهرمونات**.

تبادلُ الغازاتِ Exchange of Gases

يجري تبادل الغازات كالأكسجين وثنائي أكسيد الكربون وأحادي أكسيد الكربون بطريقة الانتشار البسيط. وفي تمام الحمل يستخلص الجنين 20-30 مل من الأكسجين بالدقيقة من الدوران الوالدي. وإنَّ إنقطاع الأكسجين ولوكان قصير الأمد يعدُّ مميتاً للجنين. ويعدُّ الجريان الدموي المشيمي حرجاً (أي هاماً جداً) في الإمداد بالأكسجين، إذ تعتمد كمية الأكسجين التي تصل إلى الجنين على نحو رئيسي على كمية العطاء الدموي وليس على الانتشار.

تبادلُ الموادِّ الغذائيةِ والكَهْرَلِيَّاتِ Exchange of Nutrients and Electrolytes

يكون تبادل المواد الغذائية والكهرليات كالحموض الأمينية والحموض الدسمة الحرة والكربوهيدرات والفيتامينات سريعاً ويزداد مع تقدم الحمل.

انتقالُ الأضدادِ الوالديَّةِ Transmission of Maternal Antibodies

يبدأ تطور الأهلية المناعية متأخراً في الأثلوث الأول من الحمل حيث يتمكن الجنين في هذا الزمن من صنع مكونات المتممات. وتتألف الغلوبولينات المناعية في معظمها من **الغلوبولينات** المناعية G الوالدية (IgG)، والتي يبدأ عبورها من الأم إلى الجنين في حوالي الأسبوع 14 تقريباً. ويكتسب الجنين بهذه الطريقة مناعة منفعلة ضد الأمراض العدوائية المختلفة. ويبدأ الوِلْدان في إنتاج أضدادهم المناعية من النمط G ولكن لا يتحقق مستواها

كما هو عند البالغين حتـــى سن 3 سنوات.

علاقات سريريّة CLINICAL CORRELATES

كثرةُ أرومات الحمْرِ الجنينيةِ والاستسقاءُ الجنينـــي

Erythroblastosis Fetalis and Fetal Hydrops

لقد جرى تحديد أكثر من 400 مستضد للكريات الحمر ومع أنّ معظمها لا يسبب مشاكل أثناء الحمل إلاّ أنّ بعضها يمكنه أن يحرض استجابة ضدية والدية ضد الكريات الدموية الجنينية. وهذا مثال عن التمنيع الإسوي، وإذا كانت الاستجابة الوالدية كافية **فإنّ** الأضداد ستهاجم وتَحُلُّ الكرياتِ الحمر الجنينية مسببة **الداء الانحلالي لدى الوليد** (كثرة أرومات الحمر الجنينية). وقد تصبح حالة فقر الدم الناجمة شديدة جداً بحيث تسبب الاستسقاء الجنينـــي (الوذمة والارتشاح في أجواف الجسم) مؤدية إلى موت الجنين. وتنجم معظم الحالات الشديدة بفعل مستضدات مجموعة زمرة الدم CDE (الريزوس) وأكثرها خطراً العامل D أو Rh. إذ يمكن أن ينجم التمنيع عن تعرضٍ وحيدٍ وعلى نحو باكر ويتزايد شدةً مع كل حَمْلٍ تالٍ. وتحدث الاستجابة الضدية عندما يكون الجنين إيجابـــي المستضد D (Rh) وتكون الأم سلبية D (Rh) وتتحرض عندما تدخل كريات دم الجنين إلى دوران الأم من منطقة نزفية صغيرة على سطح الزغابات المشيمائية أو عند الولادة. وإنّ تحليل البليروبين في سائل السَّلى، وهو منتج تدَرُّك الهيموغلوبين، يستعمل كوسيلة لقياس درجة انحلال الدم. وتشمل معالجة الجنين المصاب **نقلَ الدمِ** داخل الرحم أو بعد الولادة. وعلى أي حال يمكن الوقاية من المرض باستعراف النساء المختطرات باستخدام اختبار لتحري الأضداد ومعالجتها بالغلوبولينات المضادة للمستضد D.

ويمكن لمستضدات الزمرة ABO أن تحرض استجابة ضدّية ولكن التأثيرات أخف شدة من تلك الناجمة عن الزمرة CDE. ويعانـــي حوالي 20% من جميع الرضع من عدم توافق والدي من النمط ABO، ولكن يصاب 5% فقط سريرياً. ويمكن معالجة هذه الحالات بفعالية بعد الولادة.

إنتاجُ الهرموناتِ Hormone Production

تنتج المشيمة **البروجسترون** في نهاية الشهر الرابع بمقادير كافية للمحافظة على الحمل إذا

أزيل أو فشل الجسم الأصفر في العمل وظيفياً على نحو جيد. وتتخلق الهرمونات في الأرومات الغاذية المخلوية في كل الاحتمالات. تنتج المشيمة كميات متزايدة من **الهرمونات الإستروجينية** بالإضافة إلى البروجسترون، ولاسيّما **الإستريول** حتـــى قُبَيْل نهاية الحمل حيث يصل إلى أقصى مستوى له. وتحرض هذه المستويات العالية نمو الرحم وتطور الغدد الثديية.

وتنتج الأرومات الغاذية المخلوية في أثناء أول شهرين من الحمل موجهة **الغدد التناسلية المشيمية البشرية (hCG)** التـــي تحافظ على الجسم الأصفر. ويطرح هذا الهرمون بطريق بول الأم، وفي المراحل الباكرة من الحمل ويعدُّ وجوده مشعراً للدلالة على الحمل. وهناك هرمون آخر تنتجه المشيمة هو **الموجهة الجسدية الثديية** somatomammotropin (يسمى سابقاً **مولد اللبن المشيمي**). وهو مادة تشبه هرمون النمو ويعطي أولوية جنينية لسكر الدم الوالدي فيجعل الأم مولدة للسكر نوعاً ما ويحرض أيضاً نمو الأثداء لإنتاج اللبن.

علاقات سريريَّة CLINICAL CORRELATES

الحائلُ المشيميُّ The Placental Barrier

لا تجتاز معظم الهرمونات الوالدية المشيمة. وأما الهرمونات التـــي تجتازها كالتيروكسين، فتكون بمعدلات بطيئة. تجتاز بعض البروجستينات التخليقية المشيمة بسرعة ولها تأثير مذكارٌ لإناث الأجنة. وهناك أيضاً خطر كبير من استعمال الأستروجينات التخليقية كثنائي إثيل الستلبسترول الذي يجتاز المشيمة بسهولة. وقد سبّب هذا المركب سرطانة المهبل وشذوذات الخصيتين لدى الأجنة الذين تعرضوا له أثناء الحياة الجنينية داخل الرحم (انظر الفصل 7).

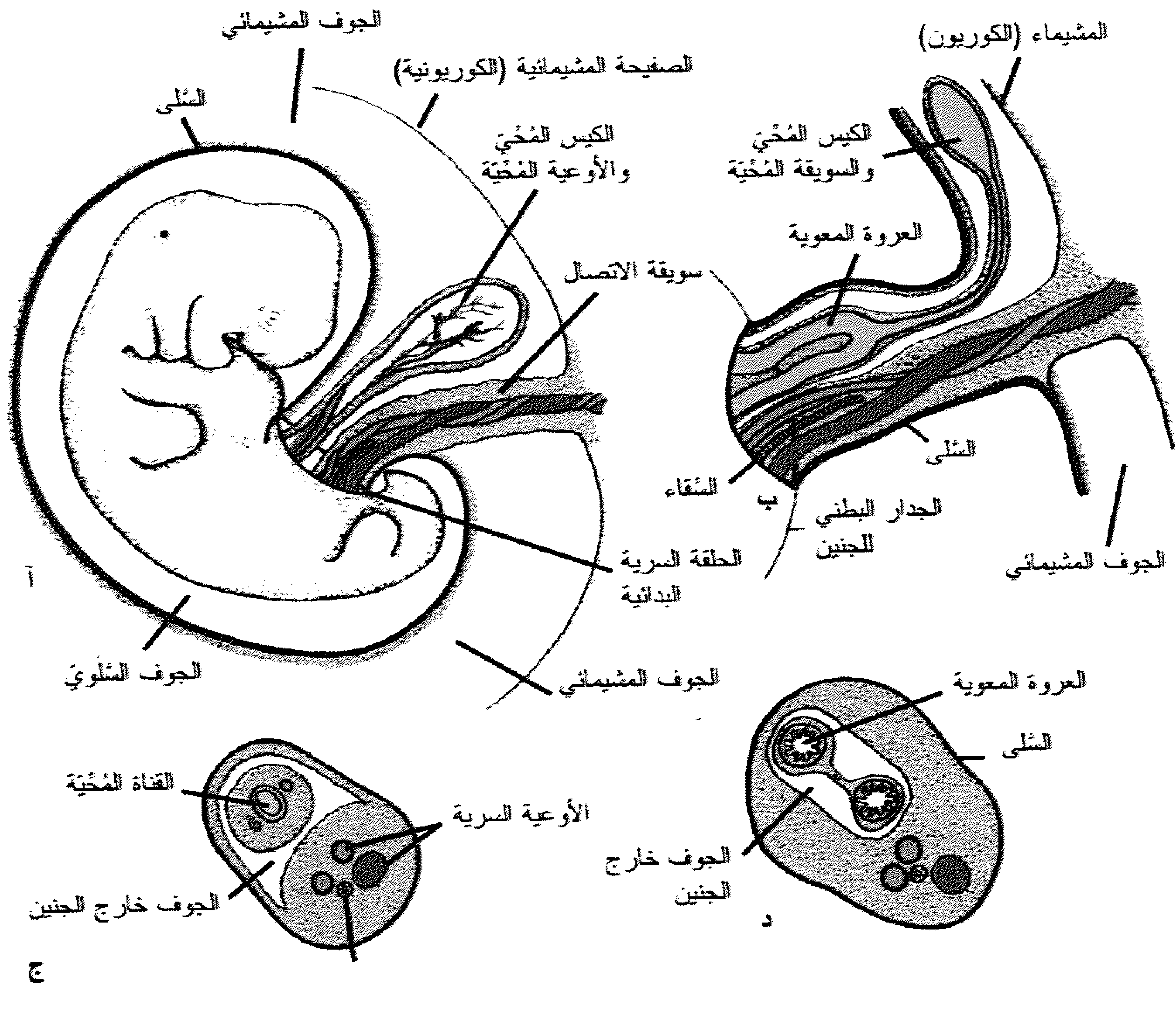
مع أنَّ الحائل المشيمي كثيراً ما يعدُّ أنَّه يعمل بآليات واقية من العوامل الضارة، ولكن كثيراً من الفيروسات تجتازه دون صعوبة كفيروسات الحصبة الألمانية والفيروسات المضخمة للخلايا وفيروسات الكوكساكي وجدري الضأن والحماق والحصبة وشلل الأطفال. وحالما يصاب الجنين فإنَّ بعض الفيروسات التـــي تسبب العدوى يمكن أن تسبب موت الخلايا وعيوباً ولادية (انظر الفصل 7).

وللأسف فإنَّ معظم الأدوية والمستقلبات الدوائية تعبر المشيمة بسهولة، ويسبب كثير منها

أذى شديداً للجنين (انظر الفصل 7). بالإضافة إلى ذلك يمكن أن يسبب استعمال الأم للهيروين والكوكايين حالة التعوّد عند الجنين.

السَّلى والحبلُ السُّرِّيُّ Amnion and Umbilical Cord

يمثّل الخط البيضي من الانعكاس بين السَّلى والأدم الظاهر الجنيني (**الوصل السَّلَويّ – الأديمي الظاهر**) **الحلقة السرية البدائية**. ففي الأسبوع الخامس من التطور تجتاز هذه الحلقةَ التراكيبُ التاليةُ (الشكل 15.6آ وج): (آ) **سويقة الاتصال** التي تصل السِّقاء والأوعية السرية، والتي تتألف من شريانين ووريد. (ب) **السويقة المُحّيّة (القناة المُحّيّة)** والتي تترافق مع الأوعية المُحّيّة (ج) **القناة التي تصل بين الأجواف الجنينية الداخلية والخارجية**



الشكل 15.6: آ. جنين في الأسبوع الخامس يظهر التراكيب التي تجتاز حلقة الحبل السري **ب**. الحبل السري البدائي لجنين عمره 10 أسابيع. ج. مقطع مستعرض عبر التراكيب على مستوى الحلقة السرية **د**. مقطع مستعرض للحبل السري البدائي يظهر العرى المعوية التي تدخل الحبل السري.

(الشكل 15.6ج)، والكيس المُحِّيّ المخصوص الذي يشغل حيزاً في **الجوف المشيمائي (الكوريونــي)** أي في الحيز الكائن بين السَّلى والصفيحة المشيمائية (الشكل 15.6ب).

ويكبر الجوف السَّلَويّ مع استمرار التطور بسرعة على حساب توسع الجوف المشيمي ويبدأ السَّلى بتغليف سويقتــي الاتصال والكيس المُحِّيّ، ويجمعهما سوية مُنْشئاً **الحبل السري البدائي** (الشكل 15.6ب). ويحتوي الحبل في المكان القاصي على سويقة الكيس المُحِّيّ والأوعية السرية. وأما المناطق الأكثر دنوّاً فتحتوي بعض العرى المعوية ورديم السِّقاء (الشكل 15.6ب ود). ويتصل الكيس المُحِّيّ الموجود في الجوف المشيمائي أي الكوريونـــي بالحبل السري بوساطة سويقته. ويتمدد السَّلى في نهاية الشهر الثالث بحيث يتصل مع المشيمة ماحياً الجوف المشيمي (الشكل 10.6ب)، ثم ينكمش الكيس المُحِّيّ عادة ثم يمحى تدريجياً.

يكون الجوف البطنـــي مؤقتاً صغيراً جداً بالنسبة للعرى المعوية السريعة التطور ولذلك يندفع بعضها إلى الحيز خارج الجنينـــي في الحبل السري. وتشكل هذه العرى المعوية المنبثقة **الفتق السري الفيزيولوجي** (انظر الفصل 13). تدخل العرى في نهاية الشهر الثالث جسم الجنين ويزول هذا الجوف من الحبل السري. وعندما يمحى السِّقاء والقناة المُحِّيَّة وأوعيتها فإنّ كل ما يتبقى في الحبل هي الأوعية السرية محاطة **بهلام وارتون**. يعمل هذا النسيج الغنـــي بالبروتيوغليكانات كطبقة واقية للأوعية الدموية، وتكون جدر الشرايين عضلية وتحتوي كثيراً من الألياف المرنة التـــي تسهم في الانكماش السريع والانقباض في الأوعية السرية بعد ما يُربط حبل السرر.

علاقات سَرِيريَّة CLINICAL CORRELATES

شُذوذاتُ الحَبْلِ السُّرِّيِّ Umbilical cord Abnormalities

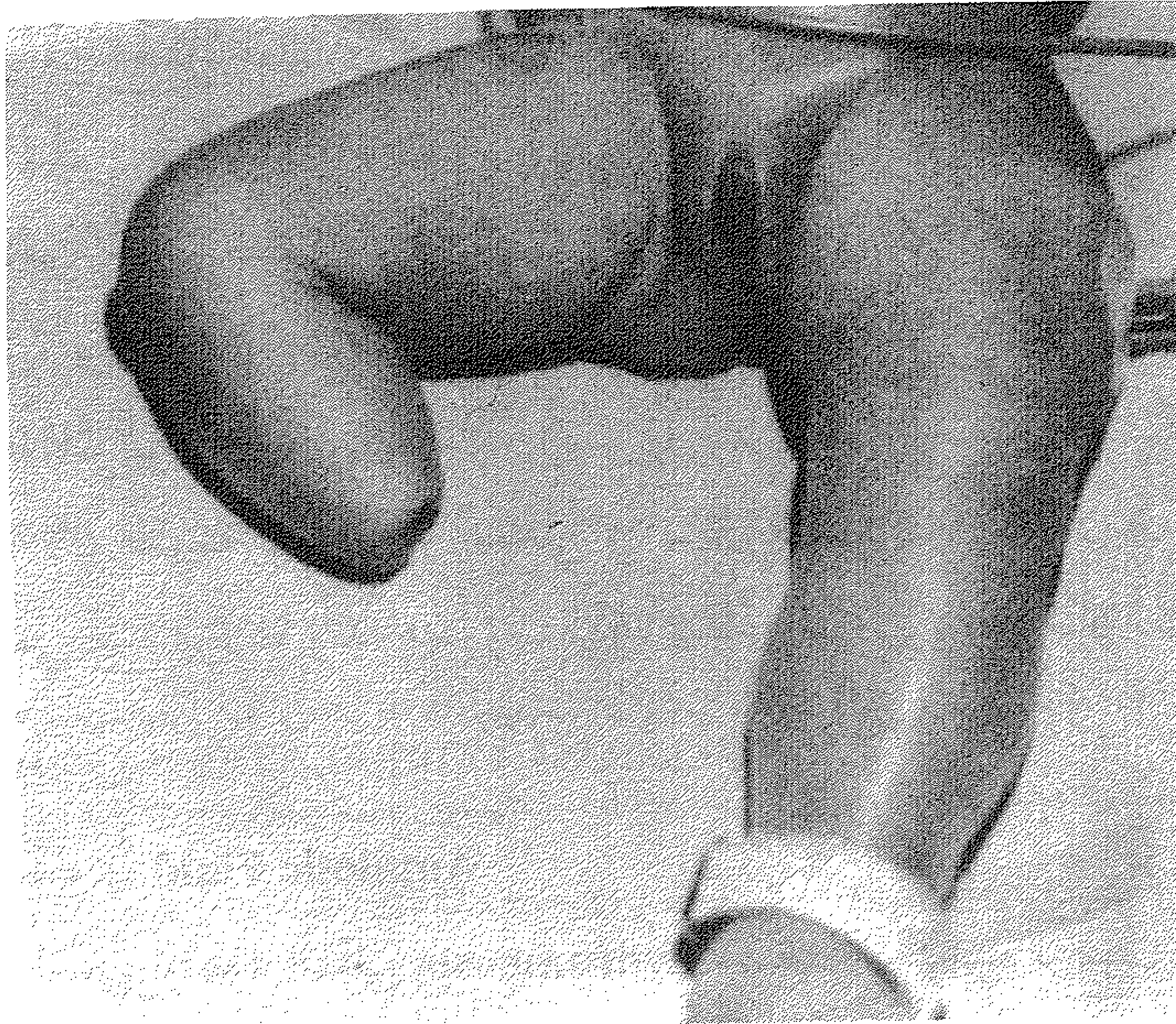
يكون قطر الحبل السري عند الولادة حوالي 2 سم وطوله 50-60 سم، ويكون ملفوفاً بحيث يسبب **عقداً كاذبة**. وقد تلتف الحبال الطويلة جداً بصورة دوائر حول عنق الجنين، وغالباً ما لا تشكل خطراً متزايداً، وأما الحبل القصير فقد يشكل صعوبة أو خطراً أثناء المخاض لأنه يجر المشيمة من مكان اتصالها بالرحم.

ويوجد شريانان ووريد واحد في الحبل السري بصفة طبيعية، ولكن بنسبة 1 من 200

جنين يوجد شريان واحد في الحبل السري ، وتوجد لدى 20% من هؤلاء فرصة وجود عيب قلبـــي أو وعائي. والشريان المفقود إما أن يفشل في التكون أو يتنكس أثناء التطور الباكر.

الأشرطةُ السلويَّةُ Amniotic Bands

يؤدي تمزق السَّلى أحياناً إلى حدوث الأشرطة السلوية التـــي تحيط بأحد أعضاء الجنين ولاسيما الأطراف أو الأصابع. وقد تسبب البتور، والحلقات الانكماشية وشذوذات أخرى بما في ذلك الشذوذات القحفية الوجهية (الشكل 16.6). ويمكن أن يكون سبب هذه الأشرطة الإصابة بالعدوى أو التسمم والتـــي تشمل الجنين أو أغشيته أو كليهما. وتسبب الأشرطة الناجمة عن السَّلى، مثل أنسجة الندبات، انكماشاً في التراكيب الجنينية.



الشكل 16.6: طفل يظهر لديه بتر طرف بسبب الأشرطة السلوية.

التبدلاتُ المشيميةُ في نهايةِ الحَمْلِ
Placental Changes at the End of Pregnancy

هناك عدد من التبدلات التـــي تحدث في المشيمة في نهاية الحمل وقد تدل على نقص التبادلات بين الدورانين. وتشمل هذه التبدلات: (آ) ازدياد النسيج الليفي في لب الزغابة

(ب) تثخن الغشاء القاعدي في الأوعية الشعرية الجنينية (ج) تبدلات سادة في الأوعية الشعرية الجنينية للزغابات (د) ترسب أشباه الليفين على سطح الزغابات في مناطق الوصل والصفيحة المشيمائية (الكوريونية)، ويسبب الترسب الزائد لأشباه الليفين احتشاء البحيرات بين الزغابية أو احتشاء الفلقة كاملة أحياناً. وعندئذ تأخذ الفلقة اللون الأبيض.

السائلُ السَّلَويُّ Amniotic Fluid

يمتلئ الجوف السَّلَويّ بسائل مائي رائق ناجم في جزء منه عن الخلايا السلوية لكنه يشتق مبدئياً من الدم الوالدي. وتزداد كمية السائل من 30 مل في الأسبوع العاشر من الحمل إلى 450 مل في الأسبوع العشرين إلى 800-1000 مل في الأسبوع 37. ويكون الجنين أثناء الأشهر الأولى من الحمل معلقاً في هذا السائل بحبله السري والذي يعمل كوسادة للحماية. فالسائل: (آ) يمتص الحركات السريعة (ب) يمنع التصاق الجنين بالسَّلى ــج) يسمح بحركات الجنين ويستعاض حجم السائل السَّلَويّ كل 3 ساعات، ويبتلع الجنين سائله السَّلَويّ منذ الشهر الخامس، ويقدر بأنه يشرب يومياً 400 مل منه, وهو ما يعادل تقريباً نصف الكمية الإجمالية. ويضاف بول الجنين إلى سائله السَّلَويّ منذ الشهر الخامس ويتشكل معظم هذا البول من الماء لأن المشيمة تقوم بدور أساسي في تبادل الفضلات الاستقلابية. يشكل الغشاء السَّلَويّ المشيمي أثناء الولادة وتداً هيدروستاتيكياً يساعد على توسيع القناة العنقية.

علاقات سريريَّة CLINICAL CORRELATES

السائلُ السَّلَويُّ Amniotic Fluid

استسقاء السَّلى أو **مَوَه السَّلى tlydramnosis** مصطلح يستخدم لوصف الكمية المفرطة من السائل السَّلَويّ (1500-2000مل) بينما يعبّر مصطلح **قلّةُ السَّلى oligohydramnios** عن نقص كمية السائل السَّلَويّ (أقل من 400 مل)، وتترافق كلا الحالتين بزيادة وقوع العيوب الولادية. وتشمل الأسباب الأساسية لاستسقاء السَّلى: الأسباب المجهولة 35%، والداء السكري عند الأم 25% والتشوهات الجنينية بما فيها اضطرابات الجهاز العصبي المركزي (مثلاً انعدام الدماغ) وعيوب الجهاز الهضمي (حالات الرتق كالرتق المريئي) الذي يمنع الجنين من ابتلاع السائل. وأما قلة السائل فحالة نادرة يمكن أن تنجم عن عدم التكون الكلوي.

إنَّ التمزق الباكر للسلى هو أشيعَ أسباب المخاض الباكر ويحدث بنسبة 10% من الحمول. والأكثر من ذلك أنَّ حَنَفَ القدم ونقص تنسج الرئة قد تنجم عن قلة السَّلى الذي يتلو حالة تمزق السَّلى. وغالباً ما تكون أسباب التمزق مجهولة ولكن في بعض الحالات تؤدي الرضوح دوراً مهماً.

الأغشيةُ الجنينيةُ في التوائمِ Fetal Membranes in Twins

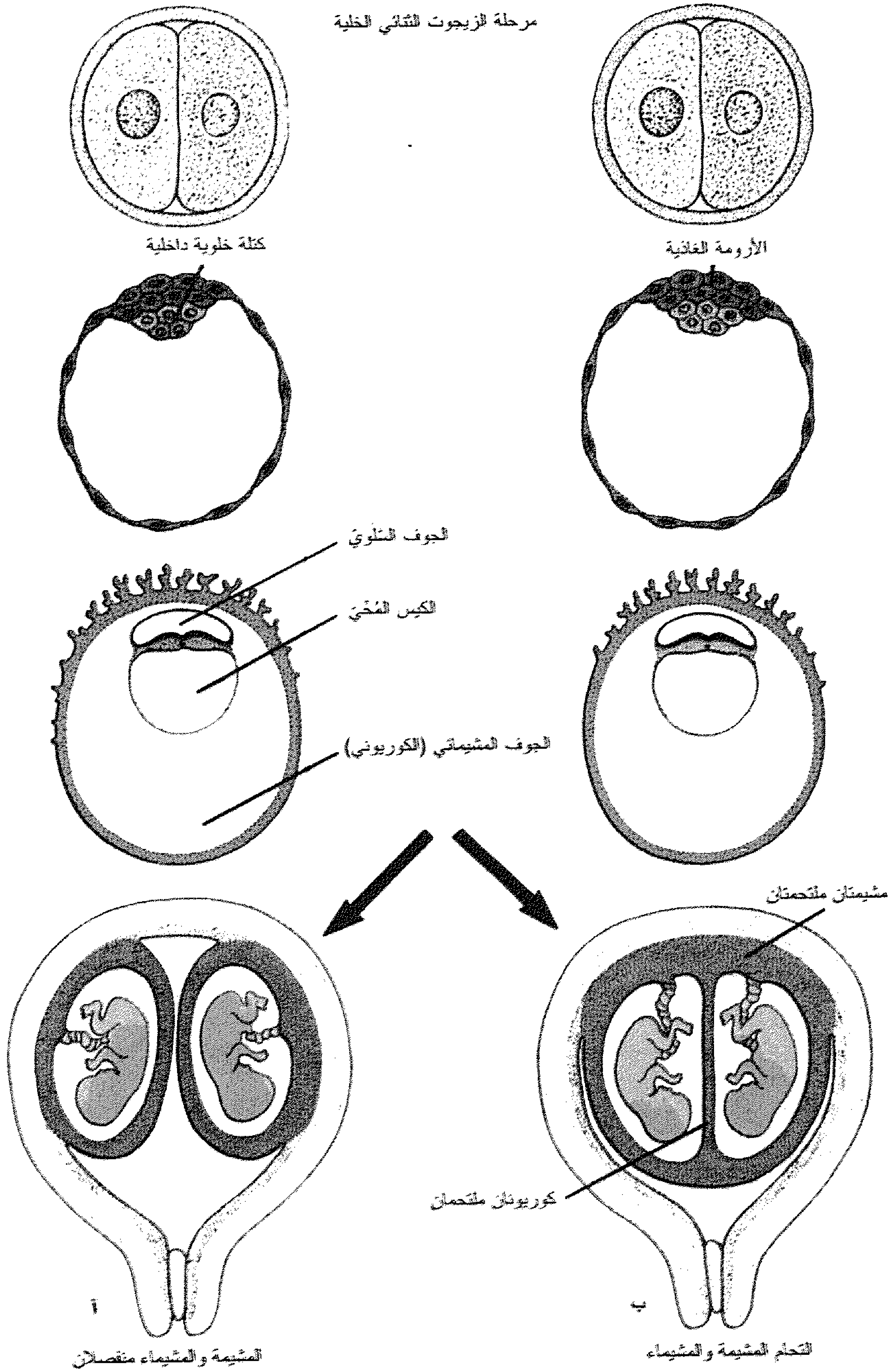
يختلف ترتيب الأغشية الجنينية التوأمية كثيراً بحسب نمط الأجنة التوأمية وزمن انفصال **التوأم الوحيد البيضة**.

التوأم الثنائيُّ الزيجوتِ (التوأم الحقيقي) DIZYGOTIC TWINS

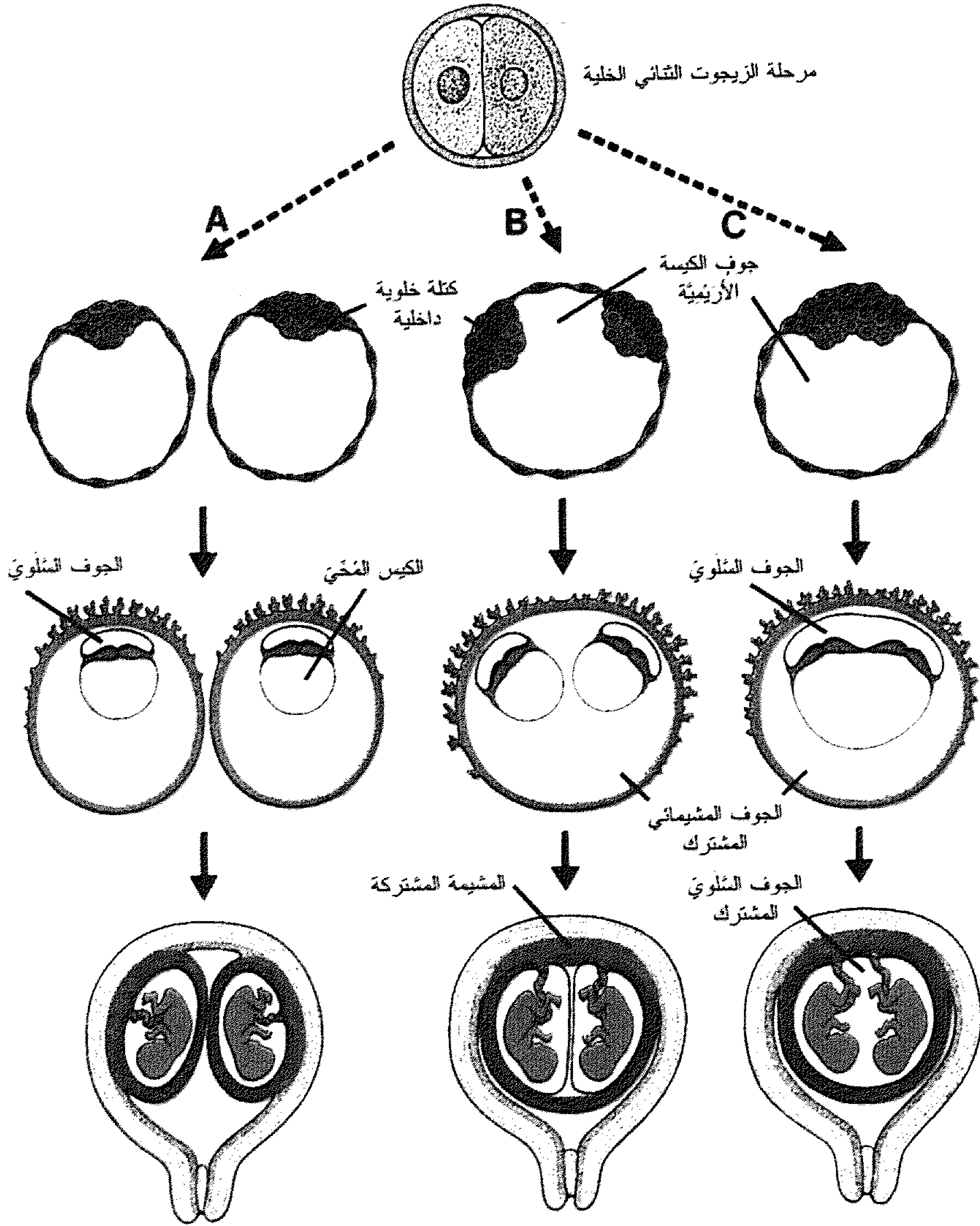
يشكِّل **التوأم الثنائي الزيجوت** أو **التوأم الأخوي** ثلثي حالات التوائم تقريباً، وإنَّ نسبة وقوعها 7-11 لكل 1000 ولادة. وتزداد بتقدم عمر الأم. وتنجم الحالة عن انقذاف بيضتين في آن واحد وإلقاحهما بنطفتين مختلفتين. ولما كان للزيجوتين تركيب وراثي مختلف تماماً فإنَّ الجنينين سيختلفان ولا يتشابهان في شيء أكثر مما يتشابه أي أخوين أو أختين. وقد يكونان أو لا يكونان من جنس واحد. وينغرس الزيجوتان على نحوٍ مستقل في الرحم، وعادة ما يكون لكل منهما مشيمته الخاصة وكذلك حال السَّلى والكِيس المشيمائي (الكوريونـــي) (الشكل 6-17آ)، وعلى أي حال، قد تكون المشيمتان قريبتين من بعضهما وقد تلتحمان أحياناً. وعلى نحو مشابه فقد يتقارب جدار الكيسين المشيمائيين (الكوريونيين) أو قد يلتحمان أيضاً (الشكل 6-17ب). وفي بعض الأحيان يمتلك كل توأم ثنائي الزيجوت كريات دموية من نمطين مختلفين (فسيفسائية الكريات الحمراء) مما يدل على أنَّ التحام المشيمتين كان صميمياً بحيث يحدث تبادل الكريات الحمراء بينهما.

التوأمُ الأحاديُّ البيضةِ MONOZYGTIC TWINS

هو النمط الثانـــي من التوائم والذي يتطور من بيضة ملقحة واحدة، ويطلق عليها التوائم الأحادية البيضة أو التوائم المتماثلة. وإنَّ نسبة وقوع هذا النمط من التوائم 3-4 لكل 1000



الشكل 6-17: تطور حالة التوأم الثنائي الزيجوت، يكون لكل جنين بصورة طبيعية ما يخصه من السَّلى والمشيماء والمشيمة. آ. قد تلتحم المشيمتان أحياناً **ب**. عادة ما يتلقى كل جنين كمية ملائمة من الدم ولكن يحدث أحياناً تحويل كبير بالتفاغر بحيث يحصل أحد الجنينين على كمية أكبر من الدم من الآخر.



الشكل 6-18: علاقات ممكنة للأغشية الجنينية في التوأم الأحادي الزيجوت. آ. حدث الانقسام في مرحلة الخليتين ، ولكل جنين مشيمة خاصة وجوف سلوي خاص وجوف مشيمائي خاص **ب**. انقسام الكتلة الخلوية الداخلية إلى مجموعتين منفصلتين تماماً، فيكون للجنينين مشيمة مشتركة وكيس مشيمائي مشترك مع جوفين سلويين منفصلين. ج. حدث الانقسام في الكتلة الخلوية الداخلية في مرحلة متأخرة من التطور، للجنينين مشيمة مشتركة وجوف سلوي مشترك وجوف مشيمائي كوريونـــي مشترك.

ولادة. وتنجم عن انقسام الزيجوت في مراحل مختلفة من التطور. ويعتقد بأنَّ أبكر انفصال

لهما يحدث في مرحلة الخليتين، وفي هذه الحالة يحدث زيجوتان منفصلان. وتنغرس الخلايا الأرومية لكل منهما على نحو مستقل، ويتشكل لكل جنين منهما مشيمته الخاصة وكيسه المشيمائي أي الكوريونـــي الخاص (الشكل 6-18آ)، ومع أن ترتيب أغشية هذين الجنينين تشبه حالة التوأم الثنائي الزيجوت ولكن يمكن تمييزهما كزوج شريك في بيضة واحدة بتشابههما القوي من حيث زمرة الدم وبصمات الأصابع والجنس ومنظرهما الخارجي كمنظر العينين ولون الشعر.

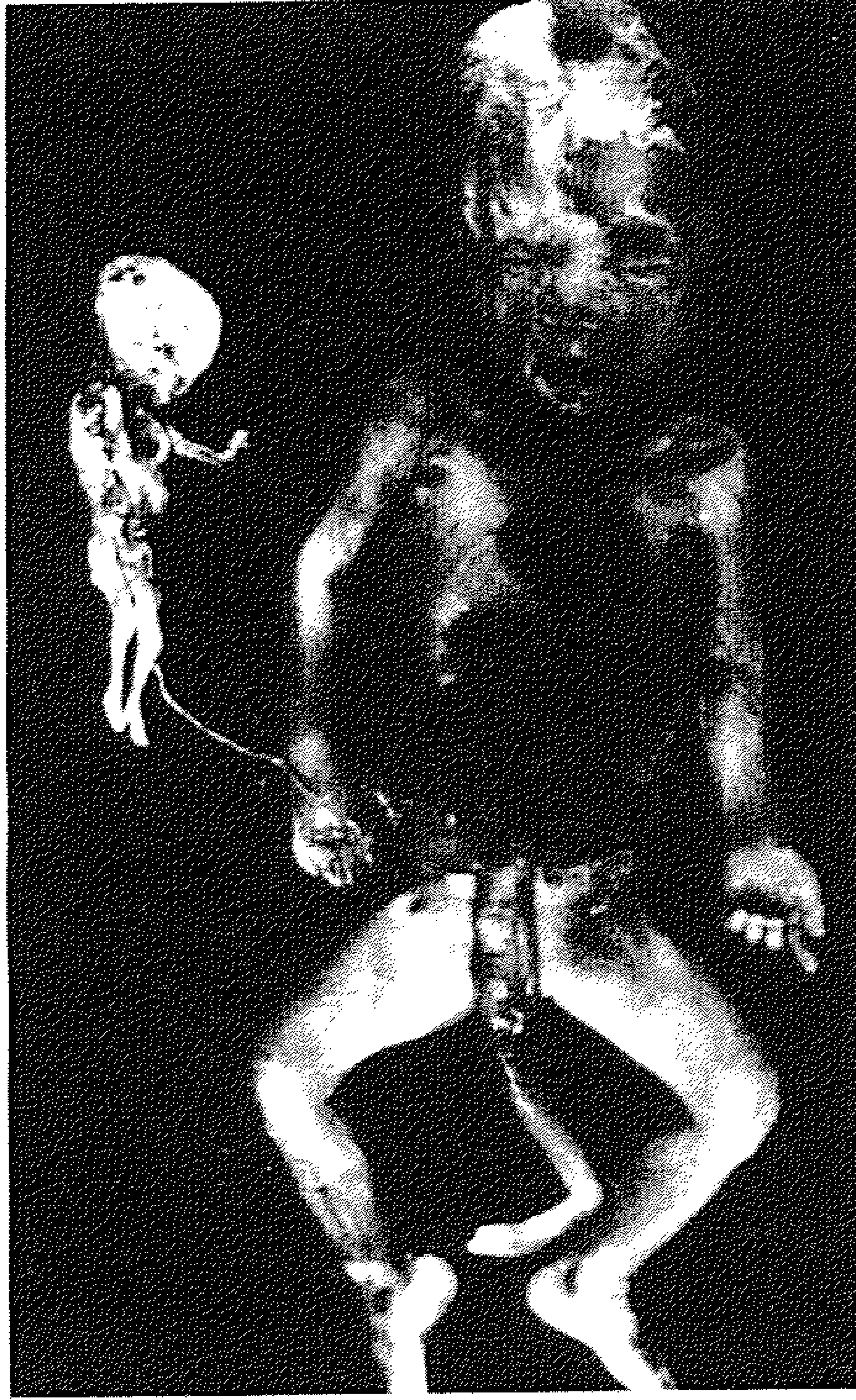
يحدث انقسام الزيجوت عادة في مرحلة الكيسة الأُرَيْمِيَّة الباكرة، حيث تنقسم الكتلة الخلوية الداخلية إلى مجموعتين مستقلتين من الخلايا ضمن جوف الكيسة الأُرَيْمِيَّة ذاتها (الشكل 6-18ب)، ويحدث الانقسام في حالات نادرة في مرحلة القرص الإنتاشي الثنائي الطبقة قبل ظهور التلم البدئي تماماً (الشكل 6-18ج). وتؤدي هذه الطريقة من الانقسام إلى تشكل جنينين يتشاركان بمشيمة واحدة وكيس مشيمي وسلوي مشترك، ومع أنّ للجنينين مشيمة مشتركة إلاّ أن تزويدهما بالدم يكون متوازناً.

إنّ التوائم الثلاثية نادرة (حوالي 7600/1 ولادة) وكذلك فإنّ ولادة الأجنة الرباعية والخماسية، أكثر ندرة. وحدثت الولادات المتعددة في السنوات الأخيرة بمعدل أكثر لدى الأمهات اللاتـــي أُعطينَ مُحَرِضات المناسل (أدوية الإخصاب) لمعالجة حالات فشل الإباضة.

علاقات سريرِيَّة CLINICAL CORRELATES

عيوبُ التوائِم Twin Defects

للحمول التوأمية نسبة وقوع عالية من ارتفاع نسبة الوفيات والمراضة في الفترة المحيطة بالولادة والميل لحدوث الولادات قبل الأوان. ويكون حوالي 12% من الأطفال المبتسرين (الخدج) من التوائم، وعادةً ما يولد التوائم صغار الحجم والوزن عند الولادة. وإنّ انخفاض وزن المولود عند الولادة وابتساره يجعل ولدان الحمول التوأمية متعرضين لاختطار أكبر فحوالي 10-20% منهم يموتون بالمقارنة مع 2% يموتون في الولادات ذات محصول الحمل الوحيد.

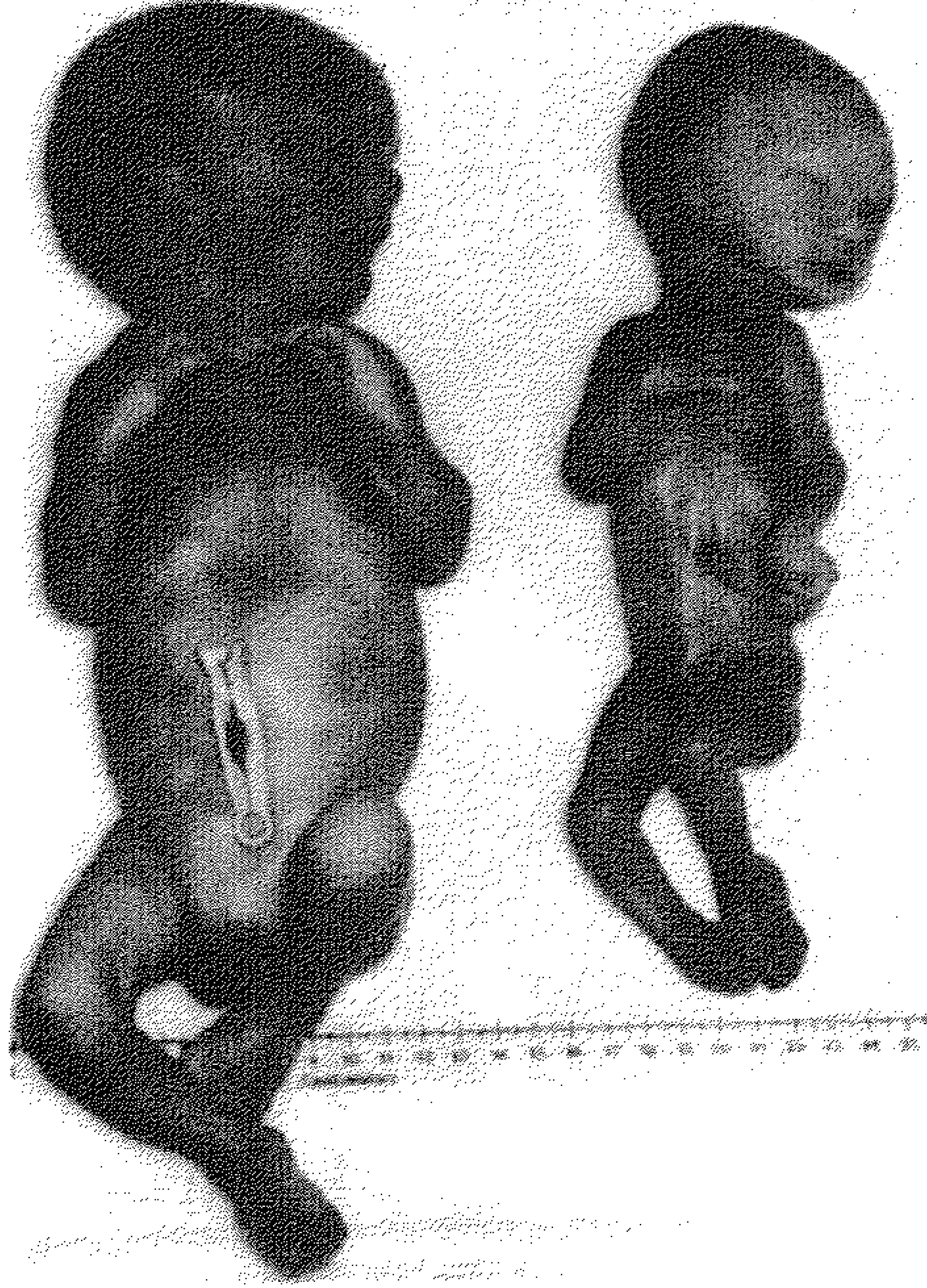


الشكل 6-19: جنين قرطاسي، أحد الجنينين أكبر من الآخر الذي انضغط وتحنط، ومن هنا جاءت تسمية القرطاسي.

إنَّ وقوع حالة التوأمية قد تكون أعلى من ذلك لأن نسبة الحمل بهم أكثر من نسبة ولادهم. فكثير من التوائم يموتون قبل ولادهم وتشير بعض الدراسات أنَّ 29% فقط من النساء الحوامل بتوأمين يلدن طفلين في الحقيقة، ويشير مصطلح **التوأم المضمحل** إلى وفاة أحد الجنينين. ويحدث هذا الاختفاء في الأثلوث الأول أو بواكير الأثلوث الثانـي من الحمل ويمكن أن ينجم عن امتصاص أحد الجنينين أو حدوث حالة الجنين القرطاسي (الشكل 19.6).

والمشكلة الأخرى التـي تؤدي إلى زيادة نسبة الوفيات بين الأجنة التوائم هي متلازمة نقل دم الأجنة التـي تحدث بنسبة 5-15% من الحمول الوحيدة المشيماء (الكوريون) الأحادية الزيجوت. وتحدث في هذه الحالة تفاغرات وعائية مشيمية، وهي تحدث بترتيب متوازن في معظم حالات المشيمة الوحيدة المشيماء، ولكن قد تتشكل بحيث يتلقى أحد

الجنينين كمية أكبر من الجريان الدموي بينما ينقص الجريان الدموي باتجاه الجنين الآخر. ولذا يصبح أحد الجنينين أكبر من الآخر (الشكل 20.6) وتكون النتيجة سيئة حيث تحدث وفاة الجنينين بنسبة 60-100% من الحالات.



الشكل 6-20: توأم أحادي البيضة مع متلازمة نقل الدم. كانت أوعية المشيمة متفاغرة على نحو غير متوازن بحيث كان الجريان الدموي غير متوازن بين الجنينين.

وقد يؤدي الانشطار الجزئي للعقدة البدائية والتلم البدائي في المراحل المتقدمة من التطور إلى تشكل التوأم الملتصق (السيامي)، وتصنف هذه التوائم بحسب طبيعة الالتحام ودرجته مثل متحدي الصدرين ومتحدي العجزين ومتحدي القحفين (الرأسين). (الشكل 21.6 و22.6). وقد تتصل التوائم أحياناً بوساطة جسور جلدية عامة أو كبدية عامة. ويعتمد نمط التوائم على زمن حدوث التشوه وشدته في العقدتين أو التلمين البدائيين. وكذلك قد يؤدي خلل تعبير الجينات مثل الغوزكويد إلى أجنة ملتحمة، وهناك الكثير من الأجنة الملتحمة قد كتبت لها الحياة، بما فيها التوأمان شانغ وإنغ الملتحمان في البطن وقد سافرا إلى انكلترا والولايات المتحدة في المعارض في أواسط عام 1800م واستقرَّا في كارولينا الشمالية وقد عملا في الزراعة وأنجبا 21 طفلاً من زوجتيهما.



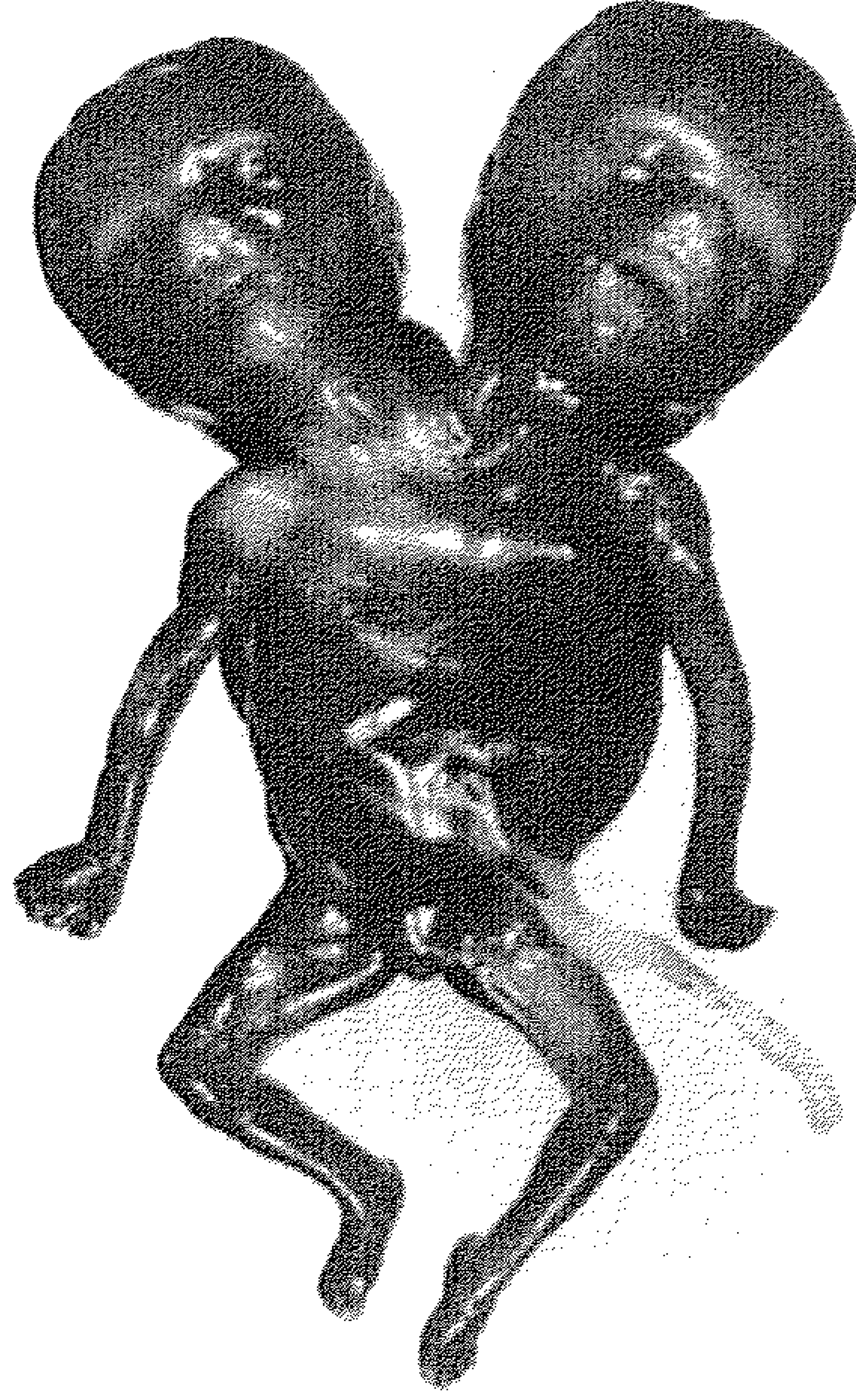
الشكل 6-21: توائم متحدة بالصدر والعجز والرأس (القحف)، ويمكن فصل هذه التوائم فقط في حال عدم وجود أعضاء حيوية مشتركة بينهما فقط.

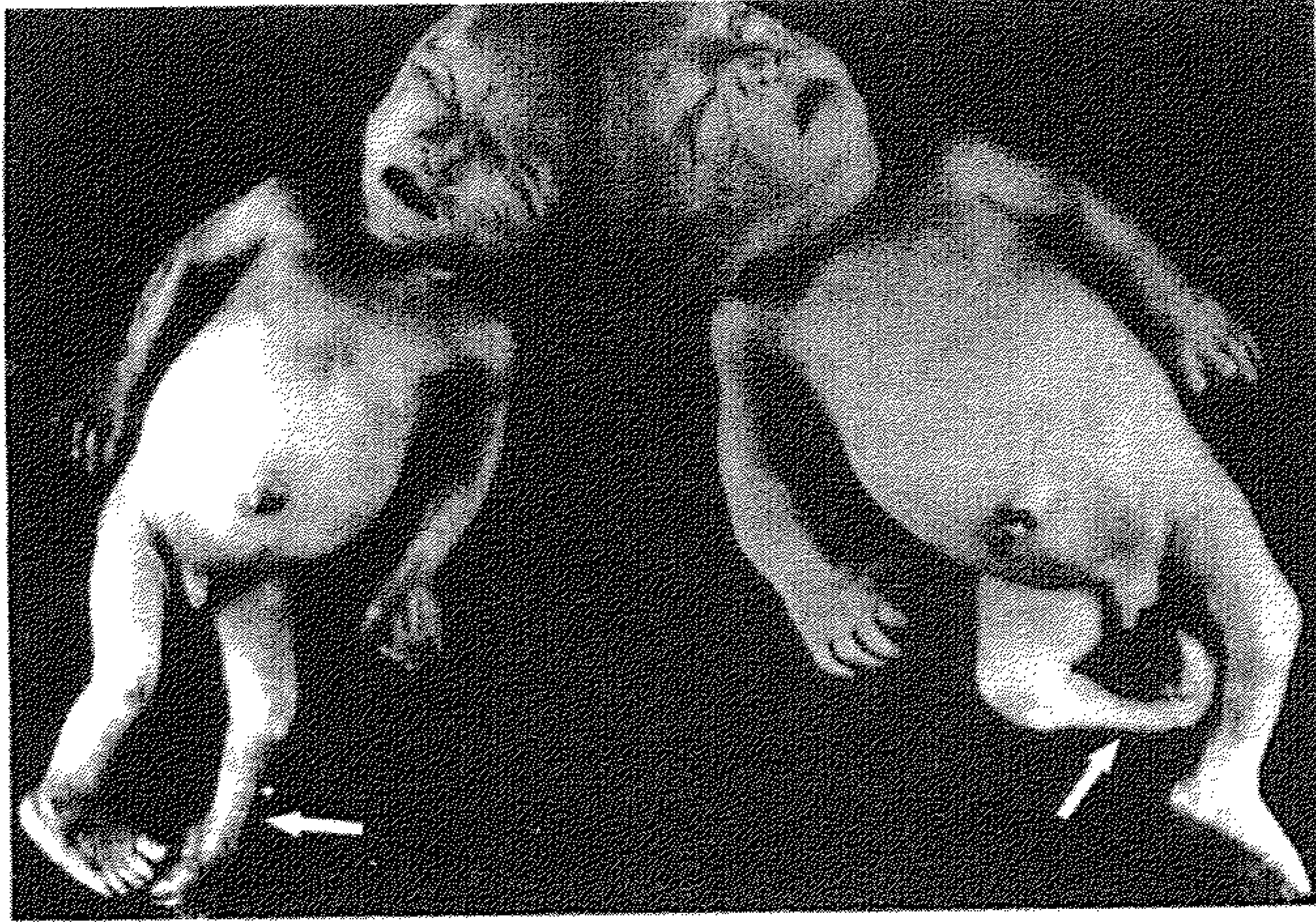
المَخاضُ (الولادةُ) Parturition (Birth)

لا تستجيب العضلة الرحمية خلال أول 34-38 أسبوعاً إلى إشعارات مخاضية، وعلى أي حال، يبدي هذا النسيج طوراً انتقالياً في التحضير لبدء المخاض في آخر 2-4 أسابيع من الحمل. وأخيراً ينتهي هذا الطور بتثخن عضل الرحم في المنطقة العلوية وترققه ونعومته في المنطقة السفلية وفي عنق الرحم.

ويقسم المخاض بحد ذاته إلى ثلاث مراحل: (1) امِّحاء عنق الرحم (الإمحاء والتقاصر) وينتهي بتوسع العنق بأكمله. (2) خروج الجنين (3) خروج المشيمة وأغشية الجنين. وتحدث المرحلة الأولى بانقباضات الرحم التـــي تدفع الكيس السَّلَويّ باتجاه قناة العنق بما يشبه الوتد، وإذا تمزقت الأغشية باكراً فإنَّ تقدم المجيء الجنينـــي كرأس الجنين يقوم بتوسيع العنق. المرحلة الثانية بمساعدة التقلصات الرحمية والأكثر أهمية أن يزداد الضغط داخل البطن بمساعدة تقلص عضلات البطن. وتتطلب المرحلة الثالثة انقباضات الرحم بمساعدة زيادة الضغط داخل البطن.

عندما تنقبض الرحم يصغر جوفها من الأعلى قليلاً بينما تتوسع الأقسام السفلية منها محدثة توجيهاً للقوة الضاغطة، وتبدأ التقلصات الرحمية في البدء بفاصل عشر دقائق ثم تتقارب لتصبح في المرحلة الثانية من المخاض بفواصل دقيقة واحدة بين التقلصات وتدوم من 30 إلى 90 ثانية، وإنَّ حدوث هذه التقلصات بأسلوب النبضات أمرٌ هام جداً لحياة الجنين لأنه مع كل تقلص يتأثر جريان الدم الرحمي المشيمي باتجاه الجنين.





الشكل 22.6: توأم متحد **A**: توأم برأسين وصدر عريض ونخاعين وقلبين ملتحمين جزئياً وأربع رئات ومعى مضاعف يترل حتـــى اللفائفي **B**: توأم متحدان بالرأس مع تشوهات متعددة في الأطراف.

علاقات سريريَّة CLINICAL CORRELATES

الولادةُ قبلَ الأوان Preterm Birth

ما تزال العوامل التـــي تطلق عمليات المخاض غير معروفة وقد تشمل: تراجع القدرة

على المحافظة على الحمل، فتتراجع العوامل التـي تدعم الحمل (كالهرمونات وغير ذلك)؛ أو حدوث تحريض فاعل ينجم عن عوامل تنبيه تستهدف الرحم. ويُرجح تضافر الظاهرتين. ولسوء الحظ فإنّ نقص المعرفة بهذه العوامل قد أخرت التقدم في الوقاية من حدوث الولادة الباكرة (قبل الأوان). وإنّ الولادة الباكرة (قبل الأسبوع 34) لطفل مبتسر هي ثانـي أهم سبب لموت الأطفال في الولايات المتحدة ويسهم كثيراً في المراضة. وينجم عن التمزق الباكر للأغشية والبدء الباكر للمخاض أو المضاعفات الحملية التـي تتطلب ولادة مبتسرة. وإنّ فرط الضغط الوالدي والداء السكري وكذلك الانفكاك الباكر للمشيمة كلها ترتبط بزيادة الاختطار.

ملخّص Summary

تمتد الفترة الجنينية من الأسبوع التاسع للحمل حتـى الولادة وتتميز بما يلي: نـمو الجسم السريـع ونضج الأجهزة العضوية. ويتوطد النمو طولاً أثناء الأشهر الثالث والرابع والخامس (5 سم كل شهر تقريباً)، بينما يزداد الوزن ولاسيما في آخر شهرين من الحمل (700غ في الشهر تقريباً) (الجدول 1.6، صفحة 138).

وإنّ التبدل الواضح هو البطء النسبـي في نمو الرأس في الشهر الثالث ويعادل تقريباً نصف الطول التاجي المقعدي CRL. بينما يصبح حجم الرأس في الشهر الخامس حوالي ثلث الطول التاجي العقبـي CHL. ويصبح عند الولادة ربع الطول التاجي العقبـي (الشكل 2.6).

تصبح حركات الجنين في أثناء الشهر الخامس مميزة من قبل الأم ويغطى الجنين بطبقة شعر ناعمة وصغيرة.

أما الجنين الذي يولد في الشهر السادس أو بداية السابع فيكون احتمال حياته قليلاً بسبب عدم تمايز الجهاز التنفسي والعصبـي المركزي على نحو جيد.

ويعدُّ **طول مدة الحمل** كاملاً بصفة عامة إذا أتم **280 يوماً أو 40 أسبوعاً بعد بدء آخر طمث، والأكثر دقة 266 يوماً أو 38 أسبوعاً بعد الإلقاح (الإخصاب).**

تتألف **المشيمة** من مكونين هما: (آ) الجزء الجنينـي ويشتق من **المشيماء الشعثاء** أو

المشيماء الزغابية. و(ب) الجزء الوالدي ويشتق من الغشاء **الساقط القاعدي**. ويمتلئ الفراغ أو الحيز بين المشيماء أو الكوريون والصفيحتين الساقطيتين **بالبحيرات الدموية** بين الزغابات بدم الأم. وتنمو **الشجيرات الزغابية** (نسيج جنينـــي) في البحيرات الدموية الوالدية. ويبقى الدوران الجنينـــي معزولاً في كل الأوقات عن الدوران الوالدي بما يلي: (آ) الغشاء المخلوي (مشتق مشيمائي أي كوريونـــي) و(ب) خلايا بطانية من الشعريات الجنينية. ومن هنا تعد المشيمة البشرية من النمط **المشيمي الدموي**.

تحتوي البحيرات بين الزغابية في المشيمة التامة النمو حوالي 150 مل من الدم الوالدي والذي يتجدد 3-4 مرات في الدقيقة. وأما المساحة الزغابية فتتراوح بين 4-14م^2 مُسَهِّلة التبادلات بين الأم وجنينها.

أما الوظائف الرئيسية للمشيمة فهي: (آ) تبادل الغازات (ب) تبادل الغذيات والكهارل، (ج) نقل الأضداد الوالدية التـــي تزود الجنين بمناعة منفعلة (د) إنتاج الهرمونات كالبروجستيرون والإستراديول والإستروجين بالإضافة إلى هرمون hCG والسوماتوماموتروبين (منمي الجسم والأثداء)، (هـــ) إزالة سمية بعض الأدوية.

أما **السَّلى** فهو كيس كبير يحتوي السائل السَّلَويّ يتعلق فيه الجنين بالحبل السري، ويقوم السائل بما يلي: (آ) امتصاص أثر الحركات المفاجئة السريعة (ب) يسمح بحركة الجنين (ج) يمنع التصاق الجنين بما يحيط من النسج. ويبتلع الجنين سائله السَّلَويّ الذي يمتص في أمعائه ويُنَقَّى من قبل المشيمة، كما يطرح الجنين البول في السائل السلوي لكن بوله يتألف في معظمه من الماء. وتترافق حالة فرط كمية السائل السَّلوي (**الاستسقاء السَّلَويّ**) بانعدام الدماغ أو برتق المريء بينما تتعلق كمية السائل السَّلَويّ القليلة (**قلة السَّلى**) بعدم التكون الكلوي.

يحاط **الحبل السري** بالسَّلى ويحتوي: (آ) شريانين سريين (ب) وريد سري واحد (ج) هلام وراتون الذي يخدم كوسادة حماية للأوعية.

تختلف الأغشية الجنينية في التوائم بحسب منشئها وزمن تشكلها، وإنَّ ثلثي التوائم **ثنائية الزيجوت** أو **أخوية** ولها غشاءان سلويان ومشيماءان أي كوريونان ومشيمتان، والتـــي يمكن أن تلتحم أحياناً. وأما التوأمان الأحاديا الزيجوت فلهما غشاءان سلويان وكوريون واحد

ومشيمة واحدة. وفي حالات التوائم المتحدة (الملتحمة) حيث لا ينفصل الجنينان عن بعضهما فيوجدان ضمن سلى واحد وكوريون واحد ومشيمة واحدة.

إنَّ إشعارات بدء **المخاض** (الولادة) غير واضحة إلاّ أنَّ التحضير للمخاض يبدأ بين الأسبوع 34-38. ويتألف المخاض من ثلاث مراحل: (1) امّحاء عنق الرحم وتوسُّعه (2) ولادة الجنين (3) ولادة المشيمة والأغشية الجنينية.

مشاكل للحل

1. *أظهر الفحص بفائق الصوت (الصدى) في الشهر السابع من الحمل حيزاً كبيراً جداً (تراكم السائل) في الجوف السَّلويّ، ماذا تدعى هذه الحالة؟ وما أسبابها؟*
2. *تحققت امرأة في وقت متأخر من الحمل من احتمال تعرضها لمادة التولوين في مكان عملها أثناء الأسبوع الثالث من الحمل وقد أخبرت إحدى زميلاتها في العمل بأنها لم تهتم للأمر وما يمكن أن يحدث لجنينها لأن المشيمة تقي الجنين من العوامل السمية لأنها تحول دون مرورها، هل ما تقوله هذه السيدة صحيح؟*

القراءة المقترحة

Amselem S, et al.: Laron dwarfism and mutations in the growth hormone receptor gene. *N Engl J Med* 321:989, 1989.
Barnea ER, Hustin J, Jauniaux E (eds): *The First Twelve Weeks of Gestation*. Berlin, Springer-Verlag, 1992.
Bassett JM: Current perspectives on placental development and its integration with fetal growth. *Proc Nutr Soc* 50:311, 1991.
Benirschke K, Kaufman P: *The Pathology of the Human Placenta*. Berlin, Springer-Verlag, 1990.
Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD: Fetal growth and development. *In Williams Obstetrics.* New York, McGraw Hill, 2001.
Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD: Parturition. *In Williams Obstetrics.* New York, McGraw Hill, 2001.
Levi S: Ultrasonic assessment of the high rate of human multiple pregnancy in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 4:3, 1976.
Naeye RL: *Disorders of the Placenta, Fetus, and Neonate*. St Louis, Mosby–Year Book, 1992.
Nyberg DA, Callan PW: Ultrasound evaluation of the placenta. *In* Callen PW (ed): *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.
Peipert JF, Donnenfeld AE: Oligohydramnios: a review. *Obstet Gynecol* 46:325, 1991.
Petraglia F, et al.: Neuroendocrine mechanisms regulating placental hormone production. *Contrib Gynecol Obstet* 18:147, 1991.
Schnaufer L: Conjoined twins. *In* Raffensperger JG (ed): *Swenson's Pediatric Surgery*. 5th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1990.

Spencer R: Conjoined twins: theoretical embryologic basis. *Teratology* 45:591, 1992.
Wallace I, Wallace A: *The Two*. New York, Simon and Schuster, 1978.
Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 333:1517, 1995.

الفصـــل السابع

العيوب الولادية والتشخيص قبل الولادة

Birth Defects and Prenatal Diagnosis

العيوب الولادية Birth Defects

تعدُّ العيوب الولادية والشذوذات الـــخلقية والتشوهات الـــخلقية مصطلحات مترادفة تستـــخدم لوصف الاضطرابات التركيبية النسيجية والسلوكية والوظيفية والاستقلابية التـــي توجد عند الولادة. ويدعى العلم الذي يدرس هذه الاضطرابات علم المسوخ أو **المَسْخِيّات** (من اليونانية teratos أي الإمساخ)، وتحدث الشذوذات التركيبية الرئيسية في2% - 3 من الولدان الأحياء بالإضافة إلى 2% -3 من الشذوذات التـــي تكتشف في سن 5 سنوات وبإجمالي4%-6 وإنَّ عيوب الولادة سبب رئـــيسي لوفيات الأطفال، ويعلّل حتـــى 21% من وفيات الأطفال تقريباً. وتعدُّ السبب الخامس في فقدان سنوات العمر قبل سن65 سنة ومساهماً رئيسياً في حالات العجز. وليس لها حدود تمييزية فمعدل وفيات عيوب الولادة متماثل لدى الأسيويـــين والأمريكيين الأفارقة والأمريكيين اللاتينيين والبيض والأمريكان الأصليين.

لا يوجد سبب معروف لحوالي 40-60% من الأشخاص المصابين بعيوب ولادية. وتعدُّ الأسباب الوراثية كالشذوذات الصبغية والطفرات الجينية مسؤولة عن حوالي 15% من الحالات، والعوامل البيئية مسؤولة عن 10%، وأما العوامل المشتركة بين الجينية والبيئية (وراثة متعددة العوامل) فتسبب 20-25% وتسبب حالات التوأمية 0.5-1%.

تحدث **الشذوذات الصغرى** في حوالي 15% من الولدان. وإنَّ هذه الشذوذات البنوية كصغر صيوان الأذنين والبقع الصباغية والشقوق الجفنية القصيرة لا تضرُّ بحد ذاتها بالصحة ولكنها تترافق في بعض الحالات بعيوب كبيرة. فمثلاً الطفل المصاب بشذوذ صغير واحد لديه احتمال 3% أن يكون لديه شذوذ كبير. ومن لديه شذوذان صغيران يكون معرضاً لاحتمال 10% من الشذوذات الكبيرة. وأما من لديه ثلاث شذوذات صغيرة أو أكثر فيكون احتمال إصابته بالشذوذات الكبيرة 20%. ولذلك تفيد الشذوذات الصغيرة في كشف عيوب دفينة أشد خطورة منها وفي كشفها. يمكن تمييز العيوب الأذنية بسهولة بصفة خاصة وتكوِّنُ مشعرات يمكن التعرف عليها بسهولة لتدلّ على عيوب أخرى، وتشاهد في الحقيقة لدى جميع الأطفال المصابين بشذوذات متلازمية.

أنماطُ الشُّذوذاتِ TYPES OF ABNORMALITIES

التشوُّهاتُ تحدث أثناء تشكل البنى النسيجية، أي أثناء تكون الأعضاء، وقد تؤدي إلى غياب كامل أو جزئي في البنى التركيبية أو تبدلات في الهيئة الطبيعية. وتحدث التشوهات بعوامل بيئية أو وراثية أو كليهما وتعمل مستقلة أو بعلاقة متبادلة. وتحدث معظم التشوهات في الأسابيع **ما بين الثالث والثامن من الحمل**.

التمزُّقاتُ تؤدي إلى تبدلات مورفولوجية في تراكيب بنيوية تشكلت مسبقاً وتنجم عن عمليات تخريبية. وتؤدي الحوادث الوعائية إلى رتق الأمعاء (انظر الفصل 13، الصفحة 347) والعيوب الناجمة عن الأشرطة السلوية هي أمثلة على العوامل المخربة التي تسبب التمزقات.

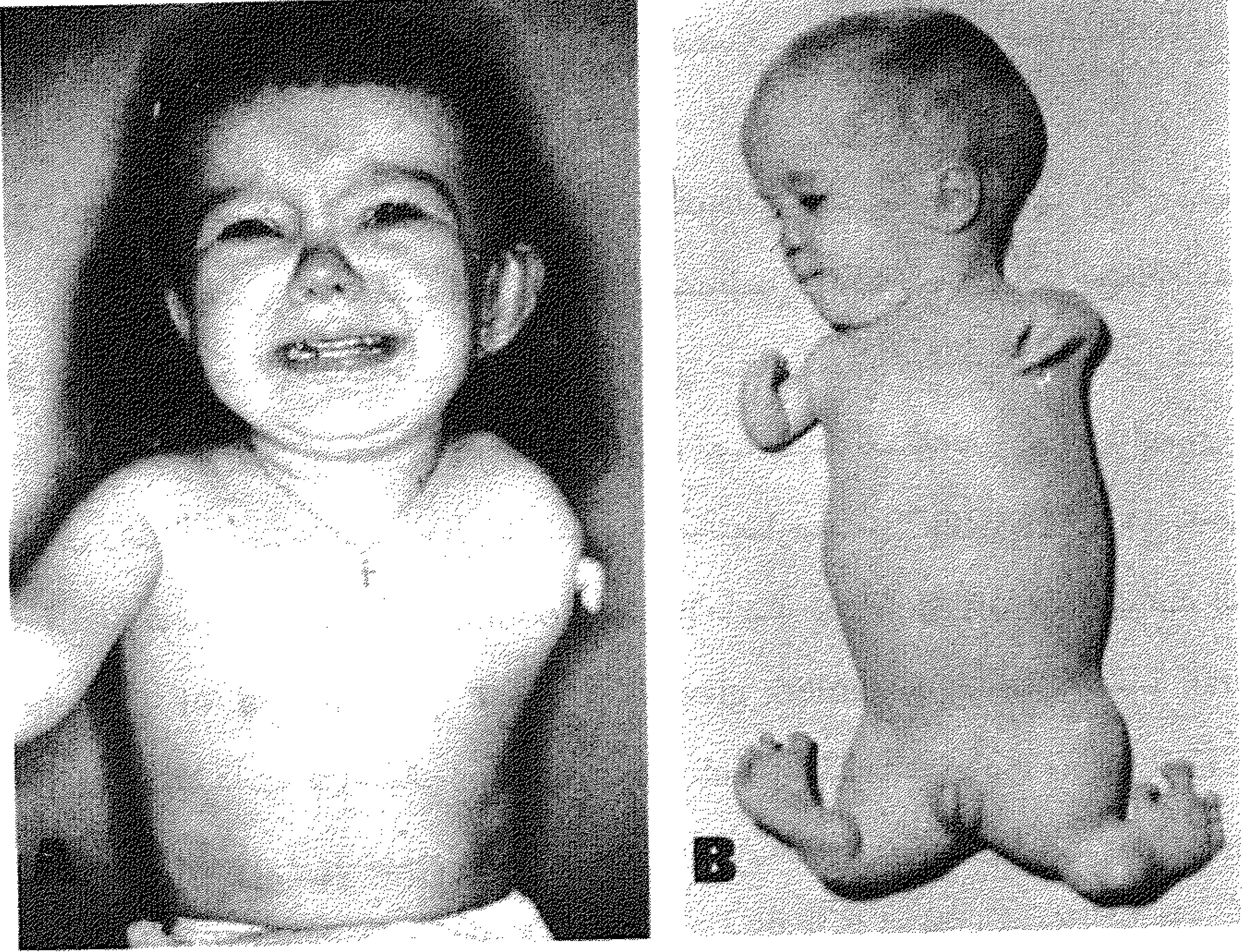
تغيُّرُ الشكلِ أو التشوهات وهي التشوهات التي تحدث بسبب قوى ميكانيكية فتغير شكل جزء من الجنين خلال مدة طويلة، فمثلاً ينجم حَنَفُ القدم عن انضغاط في الجوف

السَّلَويّ. وكثيراً ما تكتنف التشوهات الجهاز العضلي الهيكلي وهي قابلة للإصلاح بعد الولادة.

متلازمة الشذوذ هي مجموعة اضطرابات وشذوذات تحدث مع بعضها ولها سبب عام واحد ونوعي. ويشير هذا المصطلح إلى أن التشخيص قد وضع، وأن اختطار المعاودة معروف. وعلى عكس **التصاحب** الذي يعبر عن ظهور شذوذين أو أكثر غير عشوائيين حيث يحدثان سوية بتكرار كبير أكثر من احتمال تصاحبهما مصادفة ولكن لم يتعين سبب محدد لوجودهما أو تصاحبهما. ومن الأمثلة على التصاحبات: CHARGE وهي الحروف الأولى من مكوناتها وتعنـــي (Colobomas الثلامات، Heart defects العيوب القلبية، Atresia of the choanae رتق المنعَرَيْن، Retarded growth تراجع النمو، Genital anomalies الشذوذات التناسلية، Ear abnormalities الشذوذات الأذنية). VACTERAL وهي الحروف الأولى من شذوذات في (Vertebral الفقرات، Anal الشرج، Cardiac القلب، Tracheo Esophgeal الرغامى والمريء، Renal الكلية، شذوذات الأطراف Limb anomalies). ومع أنها لا تؤلف تشخيصاً فإنَّ التصاحبات مهمة لأنَّ كشف واحد أو أكثر منها يحث على البحث عن المجموعات الأخرى.

العواملُ البيئيَّةُ ENVIRONMENTAL FACTORS

كان يفترض بأنَّ العيوب الخلقية تنجم أساساً عن عوامل وراثية حتـــى بواكير الأربعينيات (1940) ومع اكتشاف غريغ بأنَّ الحصبة الألمانية إذا أصابت الأم أثناء بواكير الحمل فإنها تسبب شذوذات لدى الجنين، فلقد أصبح واضحاً وعلى نحو فجائي بأنَّ التشوهات الخلقية لدى الإنسان قد تكون ناجمة عن عوامل بيئية. بينت ملاحظات **لنـــز** في عام 1961 حول علاقة عيوب الأطراف باستخدام **التاليدوميد** إمكانية نفوذ الأدوية عبر المشيمة وإحداث العيوب الولادية (الشكل 1.7). ومنذ ذلك الوقت حُددت الكثير من العوامل التـــي يمكنها أن تكون ماسخة (العوامل التـــي تسبب العيوب الولادية) (الجدول 1.7).



الشكل 1.7: **A**. طفل مصاب بانعدام طرف واحد **B**. طفل مصاب بنُقاص طرفي، فاليد مرتبطة بالجذع بعظم غير منتظم، وقد ولد الطفلان لوالدتين تناولتا الثاليدوميد.

أسس مبحث المسوخ Principles of Teratology

لقد أمكن معرفة العوامل التـــي تحدد مدى إمكانية عامل ما في إحداث **عيوب ولادية** ووضع الأسس الإمساخية التـــي تشمل ما يلي:

1. يعتمد الاستعداد للإمساخ على **النمط الجينـــي** لمحصول الحمل والأسلوب الذي تتآثر بها هذه التركيبة الجينية مع البيئة. ويعدُّ **الجينوم** الوالدي هام أيضاً بالنظر إلى الاستقلاب الدوائي ومقاومة العدوى والعمليات الكيميائية الحيوية والجزيئية الأخرى التـــي تصيب المحصول الحملي.
2. يختلف الاستعداد للإمساخ بحسب **مرحلة التطور عند التعرض**. وإنَّ أشد الفترات حساسية في إحداث العيوب الولادية هي ما **بين الأسبوع الثالث إلى الثامن** من الحمل وهي **التكوين الجنينـــي**. قد يكون لكل جهاز عضوي مرحلة أو أكثر من قابلية الاستعداد. فمثلاً يمكن أن يحدث الحنك المشقوق في مرحلة الكيسة الأُرَيْمِيَّة (اليوم

السادس) وأثناء تكون المُعَيْدَة (اليوم 14) وفي مرحلة البرعم الطرفي الباكر (الأسبوع الخامس) أو عندما تتكون الرفوف الحنكية (الأسبوع السابع)، بينما تحدث معظم الشذوذات أثناء التكون الجنيني، ولكن قد تتحرض العيوب أيضاً قبل هذه الفترة أو بعدها، أي لا توجد أي مرحلة من مراحل التطور الجنيني آمنة تماماً.

3. تعتمد مظاهر التطور الشاذ على جرعة التعرض للعامل الماسخ ومدته.
4. تعمل الماسخات بطرق (آليات) نوعية على الخلايا المتطورة والنسج لكي يبدأ فيها التكوين الجنيني الشاذ (الآليات المرضية). وقد تشمل الآليات تثبيط العمليات الكيميائية الحيوية أو الجزيئية وقد تشمل الآليات المرضية موت الخلية أو تناقص تكاثر الخلايا أو التظاهرات الخلوية الأخرى.
5. مظاهر التطور الشاذ هي: الموت، والتشوهات، وتخلف النمو، والاضطرابات الوظيفية.

العواملُ العَدْوائيَّةُ Infectious Agents

تشمل العوامل العدوائية التي تسبب العيوب الولادية (الجدول 1.7) عدداً من الفيروسات وعلى رأسها فيروسات الحصبة الألمانية، ولكن القدرة على عيار أضداد المصل وتطور اللقاحات قد خفضت بوضوح حدوث العيوب الولادية الناجمة عن هذا السبب. ويوجد في الوقت الحاضر قرابة 85% من النسوة مُمَنَّعات ضد هذا الفيروس.

ويشكل الفيروس المضخم للخلايا تهديداً خطيراً آخر. وغالباً ما لا تعاني الأم من أي أعراض عند الإصابة به لكن تأثيره على الجنين يمكن أن يكون ضاراً. وغالباً ما تكون العدوى مميتة، فإن لم تكن كذلك فالالتهاب السحائي الدماغي يسبب التخلف العقلي.

فيروسا **الهربس البسيط والحماق وفيروس العوز المناعي البشري (الإيدز)** يمكنها أن تسبب عيوباً ولادية. ولكن الشذوذات المحرضة بالهربس نادرة وعادة ما تنتقل العدوى بها كمرض منقول جنسياً إلى الطفل أثناء الولادة. وعلى نحو مشابه يبدو أن فيروس العوز المناعي البشري (وهو سبب متلازمة عوز المناعة المكتسب الإيدز) له قدرة ماسخة ضعيفة. وتسبب العدوى بالحماق نسبة حدوث 20% من العيوب الولادية.

الجدول 1.7: الماسخات المرتبطة بالتشوهات البشرية

مولد الإمساخ (الماسخ)	التشوه الخلقي
العوامل العدوائية	
فيروس الحصبة الألمانية	الساد العينـــي، الزرق، العيوب القلبية، الصمم، الأسنان.
الفيروس المضخم للخلايا	صغر الرأس، العمى، التخلف العقلي، موت الجنين.
فيروس الهربس البسيط	صغر العينين، صغر الرأس، عسر تنسج الشبكية.
فيروس الحماق	نقص تنسج الأطراف، التخلف العقلي، الضمور العضلي.
الفيروس المثبط للمناعة البشرية	صغر الرأس، تراجع النمو.
داء المقوسات	استسقاء الرأس، التكلسات الدماغية، صغر العينين.
الزهري	التخلف العقلي والصمم السنسنة المشقوقة Spina.
العوامل الفيزيائية	
الأشعة X	صغر الرأس، السِّنْسنة المشقوقة، الحنك المشقوق، عيوب الأطراف.
فرط الحرارة	انعدام الدماغ، السنسنة Spina المشقوقة، التخلف العقلي والعيوب الوجهية
العوامل الكيميائية	
الثاليدوميد	عيوب الأطراف، التشوهات القلبية.
أمينوبتيرين	انعدام الدماغ، استسقاء الدماغ، الشفة والحنك المشقوقان.
ثنائي فنيل الهيدانتوين (فنيتوين)	متلازمة الهيدانتوين الجنينية، العيوب الوجهية ، التخلف العقلي.
حمض الفالبرويك	عيوب الأنبوب العصبـــي، شذوذات قلبية وقحفية ووجهية وطرفية
ثلاثي الميثاديون	الحنك المشقوقات، العيوب القلبية، الشذوذات البولية التناسلية الهيكلية.
الليثيوم	التشوهات القلبية.
الأمفيتامينات	الحنك والشفة المشقوقين، والعيوب القلبية.
الورفرين	عسر التنسج الغضروفي، صغر الرأس.
مثبطات الأنزيم المحوّل للأنجيوتنسين ACE	تخلّف النمو، موت الجنين.
الكوكايين	تخلّف النمو، صغر الرأس، شذوذات سلوكية، انشقاق البطن.
الكحول	متلازمة الكحول الجنينية، شقوق جفنية قصيرة، نقص تنسّج الفك، عيوب القلب، تخلّف عقلي.
الإيزوتريتينوين (الفيتامين A)	اعتلال جنينـــي بالفيتامين A، أذنان صغيرتان ومشوهتان، نقص تنسج الفك العلوي، الحنك المشقوق، عيوب قلبية.
المذيبات الصناعية	وزن ولادة منخفض ، عيوب قحفية وجهية ، عيوب الأنبوب العصبـــي.

الزئبق العضوي	أعراض عصبية تشبه الفالج الدماغي.
الرصاص	تخلّف النمو، اضطرابات عصبية.
الهرمونات	
العوامل الأندروجينية (إثيستيرون، نور إيثيستيرون)	تذكير الأعضاء التناسلية الأنثوية، التحام الشفرين وضخامة البظر.
ثنائي إثيل الستليبسترول (DES)	تشوه الرحم وبوقي فالوب وأعلى المهبل، سرطان مهبلي، خصيتان مشوهتان.
السكري الوالدي	تشوهات مختلفة، عيوب قلبية وعيوب الأنبوب العصبي وهي الأشيع.

العَدْوى بالفيروسات الأخرى وفرطُ الحرارة

Other Viral Infections and Hyperthermia

لقد وصفت تشوهات بعد الإصابة الوالدية بالحصبة والنكاف والتهاب الكبد وشلل الأطفال وفيروسات الإيكو والكوكساكي والإنفلونزا. وتشير الدراسات الاستباقية إلى أن التشوهات التي تتلو التعرض لهذه العوامل منخفضة إن لم تكن غير موجودة.

إنَّ العامل التضاعفي الذي يدخل بوساطة هذه العوامل العدوائية أو غيرها هو على الأغلب مولد الحمّى، وإنَّ ارتفاع حرارة الجسم هي من مولدات الإمساخ. وتشمل العيوب التي تنجم عن التعرض للحرارة المرتفعة غياب الدماغ والسنسنة spina المشقوقة والتخلف العقلي وصغر العينين والشذوذات الوجهية. وبالإضافة إلى الأمراض الحموية فإنَّ استعمال الأحواض الساخنة وحمامات الساونا يمكنها أن تولد ارتفاع حرارة كافية لتسبب حدوث العيوب الولادية.

ويسبب **داء المقوسات والزهري** عيوباً ولادية، وينتقل طفيلي داء المقوسات عن طريق اللحوم غير المطبوخة جيداً والحيوانات الأهلية ولاسيما القطط والبراز في التراب الملوث بالمقوسة الغُندية. وإنَّ الشكل الوصفي لداء المقوسات المميت هو التكلس الدماغي.

التشععُ Radiation

التَّشْعيعُ المتأيِّنُ يقتل بسرعة الخلايا التكاثرية ولذا يعدُّ عاملاً ماسخاً قوياً، ويسبب في الحقيقة أي نمط من العيوب الولادية بحسب الجرعة ومرحلة تطور محصول الحمل في زمن التعرض للأشعة. ويعدُّ التشعع الناجم عن الانفجار النووي مولداً للإمساخ. ومن بين النسوة

الحوامل اللاتـــي تعرضن لإشعاع انفجار القنبلة الذرية فوق مدينتـــي هيروشيما ونغازاكي أجهضت 28% منهن، وولدت 25% منهن أطفالاً توفوا خلال عام من ولادهم، وولدت 25% منهن ولداناً بعيوب ولادية شديدة تشمل الجهاز العصبـــي المركزي. ويعدُّ الإشعاع عاملاً مولداً للطفرات ويمكن أن يؤدي إلى تبدلات وراثية في الخلايا الإنتاشية وما يتلوها من شذوذات.

العواملُ الكيميائيةُ Chemical Agents

يصعب تقييم دور العوامل الكيميائية والأدوية الصيدلانية في إحداث الشذوذات لدى البشر لسببين: (آ) تجرى معظم الدراسات بطريقة استعادية تعتمد على ذاكرة الأم في تذكر التعرض لهذه المواد. و(ب) تأخذ الحوامل أعداداً كبيرة من الأدوية الصيدلانية. وفي دراسة صحية للمؤسسات الوطنية اكتشفت بأنّ الحوامل من النساء قد أخذن قرابة 900 دواء مختلف وبمعدل 4 لكل امرأة. وهناك فقط 20% من الحوامل لم يتناولن عقارات دوائية. ومع هذا الاستعمال الواسع للعوامل الكيميائية، إلاّ أنّ القليل نسبياً من هذه الأدوية الكثيرة المستعملة أثناء الحمل معروف بأنه مولد للإمساخ (ماسخ). وأحد الأمثلة هو الثاليدوميد، وهو من الحبوب المنومة والمضادة للغثيان. إذ لوحظ في عام 1961 في ألمانيا الغربية أن تكرر حالات فقد الطرف أو النقاص الطرفي (غياب جزئي أو كامل للأطراف)، وهو شذوذ نادر كحالة وراثية، قد ازداد فجأة (الشكل 1.7)، وقد أدت هذه الملاحظة إلى تحري القصص المرضية قبل الولادة للأطفال المصابين وإلى اكتشاف استعمال كثير من الأمهات مادة التاليدوميد في بواكير الحمل. وقد اكتشفت العلاقة السببية بين التاليدوميد والنقاص الطرفي فقط لأنّ هذا الدواء وحده يسبب هذا الشذوذ غير العادي. ولو كان العيب ذا نمط أشيع كالشفة المشقوقة أو التشوهات القلبية لكانت علاقة التصاحب مع الدواء قد فاتت و لم تلاحظ بسهولة.

وتشمل الأدوية الأخرى ذات التأثير الماسخ مضادات الاختلاج **كثنائي مثيل الهيدانتويين (الفينيتوين) وحمض الفالبرويك وثلاثي الميتاديون** والتـــي تستخدم لدى المصابات بالصرع. إنّ ثلاثي الميتاديون وثنائي مثيل الهيدانتويين بصفة خاصة يسببان طيفاً واسعاً من الشذوذات التـــي تشكل نماذج واضحة لخلل التكون المورفولوجي المعروف باسم **متلازمة ثلاثي**

الميتاديون والهيدانتوين الجنينية. وإنَّ الفَلْح الوجهي شائع بصفة خاصة في هاتين المتلازمتين. ويسبب حمض الفالبرويك أيضاً الشذوذات القحفية الوجهية وله ميل خاص لإحداث عيوب الأنبوب العصبـــي.

يشتبه بأنَّ العوامل **المضادة للذهان والمضادة للقلق** (المركّنات الكبيرة والصغيرة على التوالي) من مسببات التشوهات الخلقية. وقد اهمت **الفينوتيازينات** المضادة للذُهان و**الليثيوم** كماسخات. ومع أنَّ دلائل إمساخ الفينوتيازينات متضاربة، إلا أن المتعلقة بالليثيوم موثّقة. ومهما يكن الأمر فإنَّ استعمال هذه العوامل أثناء الحمل ينطوي على اختطار عالٍ.

وهناك ملاحظات مشابهة وضعت على استعمال مضادات القلق كالميبروبامات والكلورديازيبوكسيد والديازيبام (الفاليوم). وقد أظهرت دراسة استباقية بأنَّ شذوذات شديدة حدثت في 12% من الأجنة المتعرضين للميبروبامات، و11% للمتعرضين للكلورديازيبوكسيد بالمقارنة مع 2.6% من الشواهد. أظهرت دراسات استعادية على نحومشابه زيادة بلغت أربعة أمثال ذلك من الشفة المشقوقة مع الحنك المشقوق أو بدونه لدى أطفال الأمهات اللاتـــي تناولن الديازبام أثناء الحمل.

إنَّ مضاد التخثر **الورفرين** من الماسخات أيضاً، ولكن الهيبارين لم يثبت عليه ذلك. وتسبب خافضات الضغط من نمط مثبطات الأنزيم المحول الأنجيوتنسين (ACE) تخلفاً في النمو وسوء الوظيفة الكلوية وموت الجنين وقلة السائل السَّلَويّ.

ويجب الحذر كذلك من عدد من المركبات الأخرى التـــي يمكن أن تخرب المضغة أو الجنين. وأبرزها بروبيل ثيوراسيل ويود البوتاسيوم (الدراق goitre والتخلف العقلي)، والستربتوميسين (الصمم)، والسلفون أميدات (اليرقان) ومضادات الاكتئاب كالإميبرامين (تشوهات الأطراف) والتراسيكلين (شذوذات العظام والأسنان)، والأمفيتامينات (شقوق الفم والشذوذات القلبية الوعائية)، والكينين (الصمم). ولقد تزايدت الأدلة أخيراً التـــي تبين بأنَّ الأسبرين (الساليسيلات) وهو الأكثر استعمالاً أثناء الحمل يمكنه أن يؤذي تطور الأجنة إذا ما استخدم بكميات كبيرة.

ومن المشاكل المتزايدة في مجتمعات هذه الأيام ظهور تأثير الأدوية الاجتماعية مثل دواء LSD (ثنائي أثيل أميد حمض الليسيرجيك)، PCP (الفينسيكليدين أو غبار الملاك)،

والماريهوانا (الحشيش) والكحول والكوكايين. وقد سجلت حوادث شذوذات الأطراف وتشوهات الجهاز العصبـــي المركزي عند استعمال LSD. وقد بينت المراجعة الواسعة لأكثر من 100 منشور الاستنتاج بأنَّ استعمال LSD النقي وبجرعات متوسطة لا تعد ماسخة ولا تسبب تلفاً جينياً. وعلى نحو مشابه لا توجد دلائل واضحة بأنَّ حشيش المريهوانا وPCP لها





الشكل 2.7: آ. ملامح خاصة لطفل مصاب بمتلازمة الكحول الجنينية **ب**. طفل مصاب بمتلازمة الكحول الجنينية مظهراً الكثير من أشكالها في الرسم، قد يعانـــي هؤلاء الأطفال من عيوب قلبية ووعائية وطرفية

[1] النثرة **Phihrum**: هي التلم العمودي في أوسط الشفة العلوية.

تأثير ماسخ. وأما الكوكايين فقد ثبت بأنه يسبب عيوباً خلقية ويرجّح أن يكون ذلك بسبب تأثيره القابض للأوعية والمسبب لنقص الأكسجة.

ثمّة ارتباط موثق بين معاقرة الوالدة للكحول والشذوذات الخلقية. وتمثّل هذه العيوب مع التخلف العقلي وتخلّف النمو متلازمة الكحول الجنينية (FAS) (الشكل 2.7). بل إن تناول الكحول بمقادير متوسطة أثناء الحمل قد يكون ضاراً بالتطور الجنيني. فالجهاز العصبي المركزي حساس جداً للكحول ويمكن أن يحدث **اضطراب التطور العصبي المرتبط بالكحول** (ARND) نتيجة التعرض للكحول. وإنّ نسبة وقوع FAS مع ARND سوية هي 1 من كل 100 ولادة حية. والأكثر من ذلك **أصبح الكحول سبباً مؤذياً للتخلف العقلي**.

لم يربط **تدخين السجائر** بعد بعيوب ولادية رئيسية، لكنه يسهم في نقص النمو داخل الرحم والولادة المبتسرة، وثمّة أدلة بأنه يسبب اضطرابات سلوكية.

ولقد ظهر بأنّ **الإيزوتريتينوين (13- سيس حمض الريتينويك)** وهو مضاهئ **الفيتامين A** يسبب تشوهاً نموذجياً يعرف باسم **اعتلال الجنين بالإيزوترتينوين** أو **اعتلال الجنين بالفيتامين A**، ويوصف الدواء لمعالجة حب الشباب الكيسي وبعض الأمراض الجلدية المزمنة لكنه دواء ماسخ ويمكنه إحداث أي نمط من التشوهات. وحتى الأشكال الموضعية التطبيق من الريتينويدات مثل الإتريتينات قد يكون لها القدرة على إحداث الشذوذات. ومع التشجيع الحديث على استخدام الفيتامينات المتعددة والتي تحتوي حمض الفوليك، فهناك أعمال تشير إلى أنّ فرط استخدام الفيتامينات يمكنه أن يكون مؤذياً، فمعظمها يحتوي 8000 وحدة دولية من الفيتامين A على الأقل، أما تحديد المقدار المحتمل للأذى فأمر مختلف فيه. إلاّ أنّ معظم العلماء يوافقون بأنّ عتبة التأثير الماسخ هي 25000 وحدة دولية من هذا الفيتامين.

الهُرمونات Hormones

العواملُ المُذْكِرةُ لقد استخدمت في الماضي البروجستينات التخليقية كثيراً أثناء الحمل لمنع الإسقاط. وتعدُّ البروجستينات من النمط إيثستيرون ونورإيثستيرون ذات فعالية مُذْكِرَة بوضوح، وقد سجلت حالات كثيرة من توجه الأعضاء التناسلية الظاهرة في إناث الأجنة إلى أخذ الشكل الذكري (الإذكار) وتتضمن هذه الشذوذات تضخم البظر المترافق بدرجات

مختلفة من التحام الثنيتين الشفرية الصفنية.

المُعَطِّلاتُ الغُدِّيَّةُ هي عوامل خارجية المنشأ تتدخل في أعمال التنظيم الطبيعية للهرمونات التـــي تضبط عمليات التطور. والأشيع أن تتدخل هذه العوامل بعمل الإستروجين من خلال مستقبلاته لإحداث الشذوذات التطورية في الجهاز العصبـــي المركزي والجهاز التناسلي. أصبح معروفاً منذ مدة بأنَّ الإستروجين التخليقي ثنائي أثيل الستلبسترول الذي استخدم لمنع الإسقاط يرفع نسبة وقوع سرطانات المهبل وعنق الرحم لدى النسوة اللاتـــي تعرضن له في الرحم. والأكثر من ذلك أنَّ هناك نسبة عالية من هؤلاء النسوة يعانين من سوء الوظيفة التناسلية وهي في جزء منها نتيجة وجود تشوهات خلقية في الرحم والأنابيب الرحمية وأعلى المهبل. ويمكن أن تصاب الأجنة الذكور بالأذى أيضاً حيث تظهر لديهم تشوهات الخصى وتحليل النطاف الشاذ. وعلى أي حال وبعكس الإناث لا تزداد لديهم نسبة اختطار سرطانات الجهاز التناسلي.

وهناك اهتمام في هذه الأيام بدراسات متعددة حول الإستروجينات البيئية وتأثيرها على الأجنة قبل الولادة، فنقص تعداد النطاف وازدياد حدوث سرطانات الخصى والمبال التحتانـــي وتشوهات أخرى في الجهاز التناسلي عند البشر بالمشاركة مع شذوذات الجهاز العصبـــي المركزي (تذكير دماغ الأنثى وتأنيث دماغ الذكر) في الأنواع الأخرى العالية التعرض البيئي قد رفعت التنبه للتأثيرات المؤذية الممكنة لهذه العوامل والتـــي يتشكل أكثرها من الكيميائيات المستخدمة في الأغراض الصناعية ومبيدات الهوام.

مانعاتُ الحَمْلِ الفَمَوِيَّةُ، حبوبُ منع الحمل، تحتوي هذه الأدوية الإستروجينات والبروجستوجينات، ويبدو أنَّ لها قدرة خفيفة على الإمساخ. ولما كانت الهرمونات الأخرى كثنائي إثيل الستلبسترول تسبب الشذوذات فيجب قطع مانعات الحمل الفموية عند الشك بوجود الحمل.

الكورتيزون. أظهرت الأعمال المختبرية على نحو متكرر بأنَّ الكورتيزون المحقون للفئران والجرذان في مراحل معينة من الحمل يسبب نسبة عالية من انشقاق الحنك لدى أنسالها أو صغارها، وعلى أي حال لا يمكن اتهام الكورتيزون كعامل بيئي يسبب انشقاق الحنك لدى البشر.

أمراضُ الأمِّ Maternal Disease

الداء السكري يسبب اضطراب استقلاب السكريات أثناء الحمل ارتفاع نسبة وقوع الإملاص وموت الولدان وضخامة الولدان الشاذة والتشوهات الخلقية. ويبلغ اختطار التشوهات لدى أطفال السكريات 3-4 أمثال أطفال غير السكريات. وقد سجلت نسبة أعلى بحوالي 80% لدى أطفال السكريات المصابات بالداء منذ مدة طويلة. وتتضمن الأشكال الملاحظة من التشوهات: سوء التكون الذنبـــي (الخَيَلانيَّة sirenomelia).

و لم تحدد بعدُ العوامل المسؤولة عن هذه الشذوذات ، مع أنَّ الدلائل المتوفرة توحي بأنَّ تبدلات عيار السكر تقوم بدورٍ في ذلك وأنَّ الإنسولين ليس عاملاً ماسخاً. وتبين في هذا المجال وجود علاقة واضحة بين شدة الإصابة لدى الأم ومدها ووقوع التشوهات لدى الجنين. وكذلك ينقص الضبط الدقيق لاستقلاب الأم بجرعات عالية من الإنسولين قبل الحمل ينقص من حدوث التشوهات. ولكن هذه المعالجة على أي حال تزيد من تكرار نوب نقص سكر الدم وشدها. وقد أظهرت دراسات عديدة على الحيوانات أنَّ جنين الثدييات يعتمد على الغلوكوز كمصدر للطاقة عند تكوين المُعَيْدَة والجهاز العصبـــي، ولذلك فإنَّ نوب نقص السكر ولو كانت قصيرة الأمد تعدُّ عاملاً ماسخاً. ولذلك يجب الحذر وتوخِّي الحيطة عند تدبير الحامل السكرية. وفي حالة السكري غير المعتمد على الإنسولين يمكن استخدام خافضات السكر الفموية. وتتضمن هذه العوامل مركبات السلفونيل يوريا والبغوانيد، وقد اهم الصنفان بأهما ماسخان للأجنة.

بيلةُ الفنيلِ كيتون. إنَّ الأمهات المصابات ببيلة الفنيل كيتون (PKU) يعانين من عوز أنزيم هيدروكسيلاز الفنيل ألانين مما يؤدي إلى زيادة تركيز الفنيل ألانين في المصل ولذا يقع أطفالهن تحت اختطار حدوث التخلف العقلي وصغر الرأس والعيوب القلبية. وأما النساء المصابات ببيلة الفنيل ألانين اللواتـــي يتبعن حمية غذائية ناقصة الفنيل ألانين قبل الحمل فينقص لديهن اختطار حدوث الإصابات المشاهدة لدى عموم السكان.

الأعواز الغذائيَّة Nutrirional Deficiencies

مع أنَّ الكثير من حالات العوز الغذائي ولا سيّما أعواز الفيتامينات قد ثبت بأها عوامل

ماسخة لدى حيوانات المختبر لكن الدلائل على ذلك لدى البشر ضئيلة. وهكذا وباستثناء الفدامة cretinisme المتوطنة الناجمة عن عوز اليود فلم تكتشف مضاهئات لحالة حيوانات المختبر. وعلى أي حال فهناك أدلة تشير إلى أنّ ضعف التغذية الوالدية قبل الحمل وأثناءه تسهم في حالة نقص وزن الوليد وحدوث العيوب الولادية.

البَدانَةُ Obesity

تعَرَّف البدانة قبل الحمل بأن يكون **مشعر كتلة الجسم BMI** أكبر من 29 كغ/م^2، وتتصاحب البدانة في هذه الحال بزيادة ضعف إلى ثلاثة أضعاف اختطار الحمل بطفل مصاب بعيب في الأنبوب العصبـــي. ولم تحدد الأسباب ولكنها قد تتعلق باضطرابات استقلاب الأم المتعلقة بالغلوكوز والإنسولين أو العوامل الأخرى الممكنة.

نقصُ التَّأكْسُجِ Hypoxia

يُحدثُ نقص التأكسد تشوهات خلقية بدرجات متفاوتة وكبيرة في حيوانات التجربة. وفيما إذا كانت الحالة تنطبق على البشر لا تزال تحتاج للدراسة والنظر. مع أنه من الملاحظ بأنّ الأطفال المولودين في المرتفعات أخف وزناً وأصغر من المولودين على مستوى سطح البحر أو قربه، ولكن لم تلاحظ زيادة في نسبة وقوع التشوهات الخلقية لديهم عن غيرهم. بالإضافة إلى ذلك فإن النسوة المصابات بأمراض قلبية مُزرّقة يلدن أطفالاً صغاراً ولكن من دون تشوهات خلقية واضحة.

المعادنُ الثَّقيلَةُ Heavy Metals

لاحظ الباحثون في اليابان منذ عدة سنوات بأنّ الأمهات اللاتـــي يخضعن لنظام غذائي يتألف من الأسماك بصفة رئيسية يلدن أطفالاً يعانون من أعراض عصبية متعددة تشبة الشلل الدماغي. وقد أظهرت الفحوص المتقدمة أنّ تلك الأسماك تحتوي نسبة عالية وغير طبيعية من **الزئبق العضوي** وكانت قد أُدخلت إلى شواطئ خليج ميناماتا ومياه الشواطئ الأخرى في اليابان من قبل الصناعات الكبيرة. ولم تُلاحظ الأمهات أي أعراض على أنفسهن مما يدل على أنّ الأجنة أكثر حساسية للزئبق من الأمهات. وقد شوهدت ملاحظات مماثلة في الولايات المتحدة الأمريكية عندما رُشَّت حبوب الذرة بمبيدات الفطور التـــي تحتوي الزئبق

وغذيت بها الخنازير ثم تناولت الحوامل لحوم هذه الخنازير. على نحو مشابه في العراق إذ أصيب الآلاف من الأطفال بعد تناول الأمهات حبوب القمح المعالَجة بمبيدات الفطريات التـــي تحتوي الزئبق.

وأما **الرصاص** فقد تصاحب بزيادة الإسقاطات وتخلّف النمو والاضطرابات العصبية.

الإمساخُ بوساطةِ الذُّكورِ MALE-MEDIATED TERATOGENESIS

أشارت عدة دراسات بأنّ التعرض للمواد الكيميائية والعوامل الأخرى مثل إثنيل النتروز يوريا والإشعاع يمكن أن يسبب الطفرات في الخلايا الإنتاشية الذكرية. وقد ربطت التحريات الوبائية التعرض الأبوي المهنـــي والبيئي للزئبق والرصاص والمذيبات الكيميائية والكحول والتدخين والمركبات الأخرى بالإسقاطات التلقائية مع نقص وزن الولادة والعيوب الولادية. ويعدّ العمر الأبوي المتقدم عاملاً في زيادة اختطار حدوث عيوب الأطراف والأنبوب العصبـــي ومتلازمة داون والطفرات الجسدية السائدة الحديثة. ويعدُّ الأب الأصغر من سن 20 سنة ذا اختطار عالٍ نسبياً في إنجاب أطفال بعيوب ولادية. بل إن انتقال السمية المتواسطة بطريق الأب ممكنة عبر السائل المنوي، ومن التلوث البيئي المنزلي بسبب الكيميائيات التـــي تدخل إلى المنزل بثياب العمل التـــي يرتديها الوالد. وأظهرت الدراسات بأنّ الذكور الذين ولدوا بعيوب ولادية لديهم اختطار أكثر من الضعف بأن يولد لهم أطفال مصابون بالعيوب الولادية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الوقايةُ من العيوبِ الولاديَّة Prevention of Birth Defects

يمكن الوقاية من كثير من العيوب الولادية ، فمثلاً تقديم الماء الميودن والملح الميودن يمنع حدوث التخلف العقلي التشوهات العظمية الناجمة عن الفدامة[2]. وينقص إخضاع الأمهات السكريات والمصابات ببيلة الفنيل كيتون للضبط الاستقلابـــي الشديد قبل الحمل وأثناءه من نسبة وقوع العيوب الولادية. وتخفض إضافة الفولات من نسبة وقوع عيوب الأنبوب

[2] الفدامة cretinism: هو نقص التطور عند الأطفال بسبب الغدة الدرقية .

العصبـــي مثل السنسنة المشقوقة وانعدام الدماغ. وينقص تجنب معاقرة الكحول وتناول الأدوية الأخرى أثناء جميع مراحل الحمل من نسبة وقوع العيوب الولادية. وتبدأ السيطرة العامة على جميع استراتيجيات الوقاية بالمداخلات قبل الحمل ويساعد مثل هذا الأسلوب على الوقاية من ولادة أطفال ناقصي الوزن عند الولادة.

ولابدَّ للطبيب الذي يصف دواء لأنثى في سن الإنجاب أن يراعي احتمال وجود الحمل ومدى قدرة المرَكَّب الموصوف على إحداث الإمساخ. ويوجد حالياً المئات من الأطفال الذين ولدوا مع وجود عيوب قحفية ووجهية وقلبية وأنبوبية عصبية ناجمة عن تناول الريتينويدات (الاعتلال الجنينـــي بالفيتامين A). وتستعمل هذه المركبات في معالجة العُدِّ الكيسي (الإيزوترتينوين، 13- سيس حمض الريتينويك) وهو فعال أيضاً بالتطبيق الموضعي (الريتين A) لمعالجة العُدِّ الشائع وإنقاص التغضنات. إنَّ المركبات الفموية قوية جداً في إحداث الإمساخ وتفترض الدلائل الحديثة بأن المركبات الموضعية قد تسبب شذوذات أيضاً إذ إنَّ المصابة بالعُدِّ تكون صغيرة السن ولذا فهي نشيطة جنسياً، ولذلك يجب أن تستخدم هذه المركبات بحذر شديد.

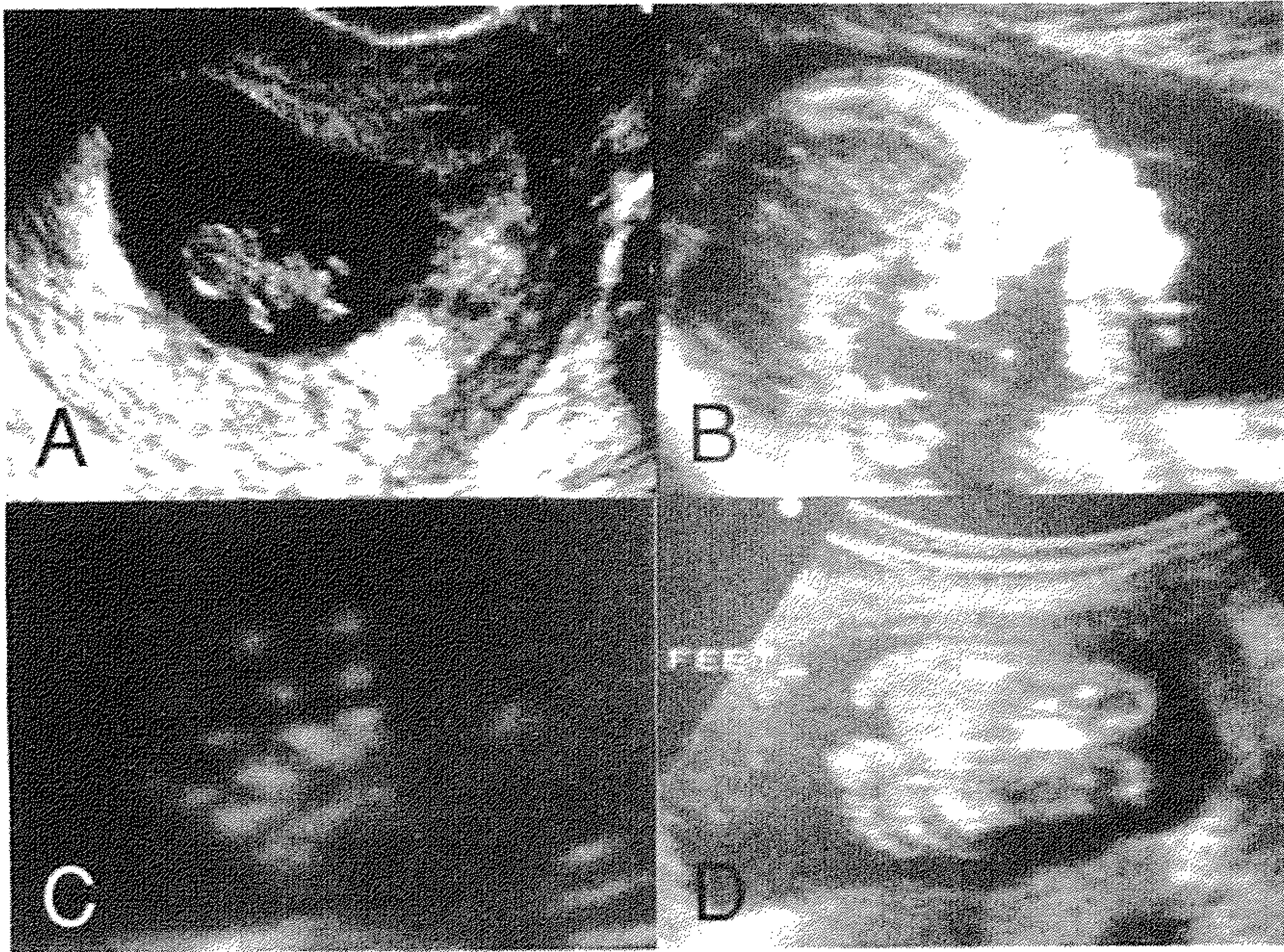
التشخيصُ قبلَ الوِلادَةِ Prenatal Diagnosis

يمتلك المتخصص بمراحل ما قبل الولادة عدة أساليب لتقييم نماء الجنين ضمن الرحم وتطوره، بما في ذلك **فائق الصوت، وبزل السَّلى واعتيان الزغابات المشيمية وتحري المصل الوالدي**. وبالمشاركة بينها، فإنَّ هذه الطرق مصممة لاكتشاف التشوهات والشذوذات الوراثية والنمو الجنينـــي الإجمالي ومضاعفات الحمل كالشذوذات المشيمية أو الرحمية. وإنَّ استخدامها ووضع المعالجات داخل الرحم ينذر بمفاهيم جديدة حيث يعدُّ الجنين كائناً مريضاً الآن.

تَخطيطُ الصَّدَى ULTRASONOGRAPHY

يمثل تخطيط الصدى طريقة غير باضعة تستخدم الأمواج الصوتية العالية التواتر المرتدة من النسج لوضع صورة بناء عليها. ويمكن تطبيق الأسلوب عبر البطن أو المهبل وفي هذه الحالة الأخيرة يمكن إنتاج صور عالية المعالجة والتحليل (الشكل 3.7). وفي الحقيقة، فإنَّ هذه

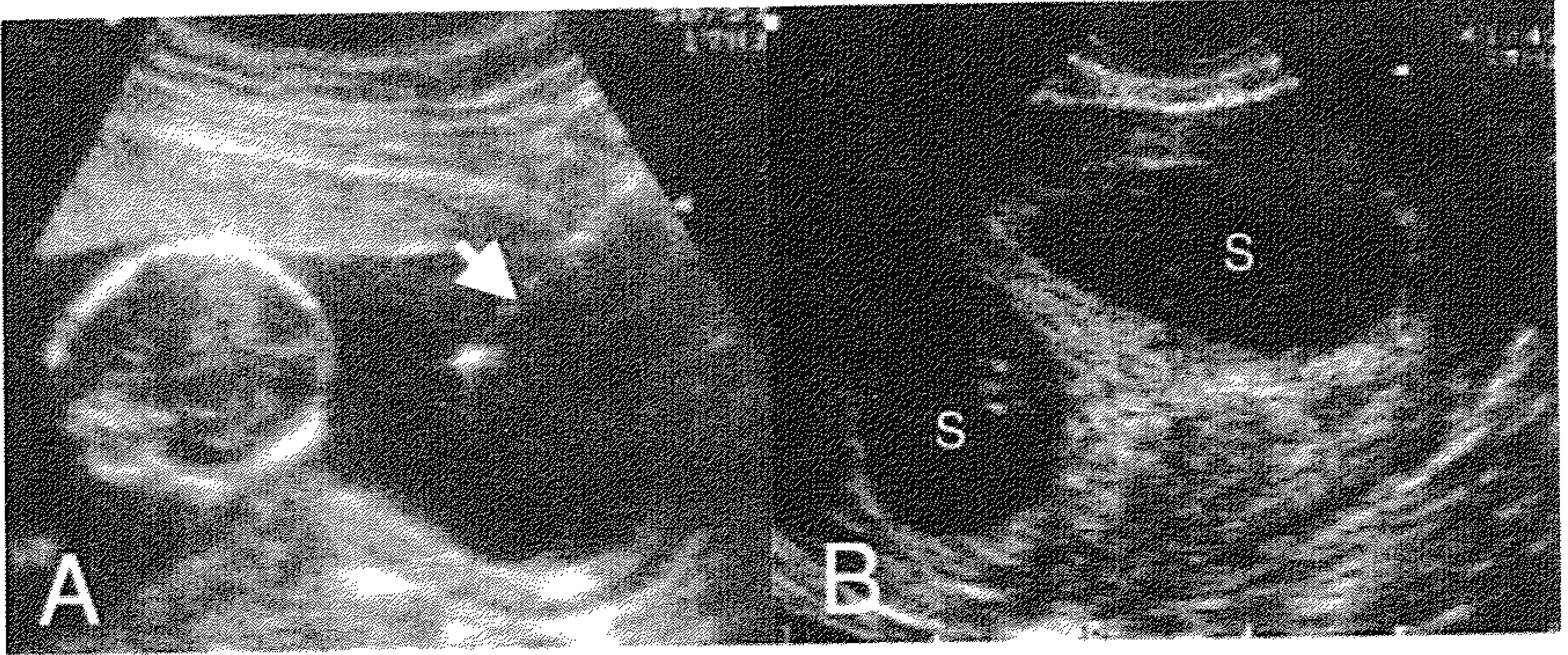
الطريقة التـــي طورت منذ الخمسينيات قد تطورت حالياً إلى درجة إمكانية استكشاف الجريان الدموي في الأوعية الكبيرة، وحركة صمامات القلب وجريان السوائل في الرغامى والقصبات. وإنَّ هذه الطريقة مأمونة وشائعة الاستخدام وإنَّ 80% من الحوامل الأمريكيات يخضعن للتحري بهذه الوسيلة مرة واحدة على أقل تقدير.



الشكل 3.7: أمثلة على فعالية تخطيط الصدى في التصوير الجنينـــي، **A**. جنين بعمر 6 أسابيع **B**. منظر جانبـــي لوجه الجنين **C**. اليد **D**. القدمان

تتضمن المتثابتات parameters الهامة التـــي يظهرها تخطيط الصدى: خصائص الجنين بالنسبة بحسب العمر والنمو، ووجود أو غياب الشذوذات الخلقية، وحالة البيئة الرحمية بما في ذلك كمية السائل السَّلَويّ (الشكل 4.7 A)، ووضع المشيمة وجريان الدم السري وفيما إذا كان هناك حمل متعدد (الشكل 4.7 B). وتستعمل جميع هذه العوامل لتحديد الأسلوب المناسب في تدبير الحمل.

فتحديد نمو الجنين وعمره أمر حاسم في التخطيط لتدبير الحمل ولاسيّما بالنسبة للأجنة الناقصي الوزن عند الولادة. وتظهر الدراسات في الحقيقة بأنَّ تدبير الحمول بالأجنة الناقصة



الشكل 4.7: **A**. صورة فائق الصوت تظهر وضع جمجمة الجنين وموضع الإبرة في الجوف السَّلَويّ (السهم) أثناء بزل السَّلى. **B**. توأم ، يظهر الصوت الفائق وجود كيسين حمليين (S).

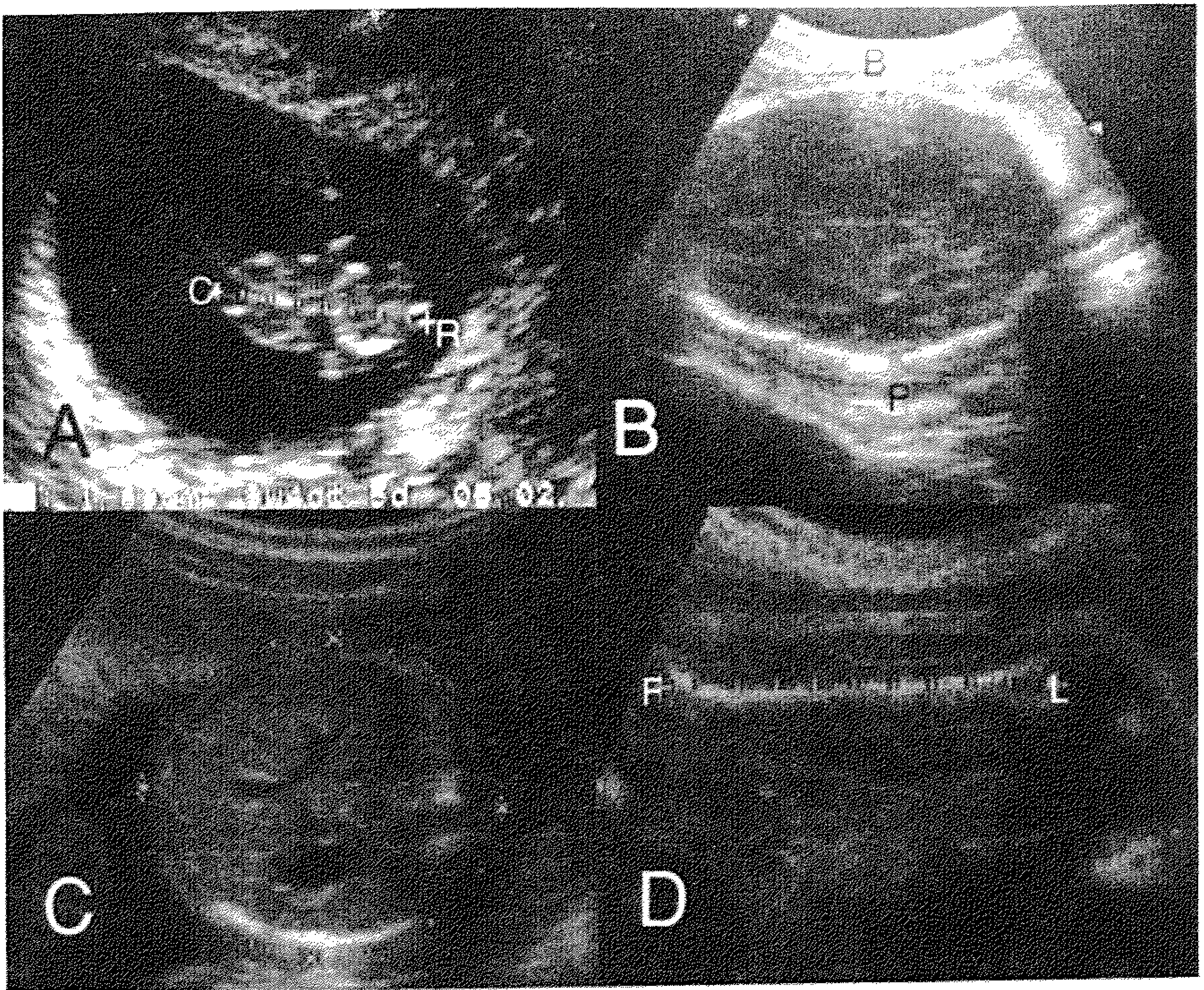
الوزن بناء على التحري بالصدى الفائق قد أنقص معدل الوفيات بمقدار 60% من الحمول غير المراقبة بالصدى. ويمكن تقييم العمر والنمو بقياس الطول التاجي المقعدي أثناء الأسبوعين الخامس والسادس من الحمل. وبعد ذلك نشارك قياسات أخرى بما في ذلك القطر بين العظمين الجداريين (BPD) في القحف، وطول الفخذ، ومحيط البطن (الشكل 5.7). وإنّ القياسات المتعددة لهذه المتثابتات parameters مع مرور الزمن تثبت القدرة على تحديد درجة نمو الجنين.

وتتضمن التشوهات التي يمكن تحديدها بالصدى أو فائق الصوت: عيوب الجهاز العصبي وغياب الدماغ والسنسنة المشقوقة (انظر الفصل 19)، وعيوب الجدار البطني كالقيلة السرية وانشقاق البطن الخلقي (انظر الفصل 13). وعيوب القلب (انظر الفصل 11) والعيوب الوجهية بما في ذلك انشقاق الشفة والحنك (انظر الفصل 15).

تَحَري مَصَلِ الأمّ MATERNAL SERUM SCEENING

يؤدي البحث عن الواسمات الكيميائية الحيوية لحالة الجنين إلى تطور **اختبارات تحري مصل الأم**. وأحد هذه الاختبارات هو كشف تركيز البروتين **الجنيني الألفي** في المصل AFP، وينتج هذا البروتين طبيعياً من كبد الجنين في حوالي الأسبوع 14، ويدخل إلى الدوران الوالدي عبر المشيمة. وهكذا تزداد تراكيز AFP في مصل الأم في الأثلوث الثاني من الحمل

ثم يبدأ هبوطاً ثابتاً بعد الأسبوع الثلاثين من الحمل. وأما عند وجود عيوب في الأنبوب العصبـــي وشذوذات أخرى متعددة بما في ذلك القيلة السرية والشق البطنـــي وإكشاف (انقلاب للخارج) المثانة ومتلازمة الشريط السَّلَويّ والإمساخ العجزي العصعصي والرتق المعوي فإنَّ مستوى تركيز AFP يزداد في السائل السَّلَويّ ومصل الأم. وأما في حالات أخرى فإن هذا العيار ينقص مثل متلازمة داون وثلاثية الصبغي 18 وشذوذات الصبغيات الجنسية وتثلث الصيغة الصبغية. وتتصاحب هذه الحالات بانخفاض تركيز المصل من هرمون hCG (موجهة المناسل المشيمية البشرية) والإستريول غير المقترن. ولذلك فإن تحريات مصل الأم تعدُّ طريقة غير باضعة نسبياً وتقدم تقييماً مبدئياً حول عافية الجنين.



الشكل 5.7: صور بفائق الصوت تظهر القياسات المستخدمة لتقييم نمو الجنين A. الطول التاجي المقعدي (C-R) لجنين في الأسبوع السابع. B: القطر بين الجداريين في الجمجمة (B-P)، C. المحيط البطنـــي D. الطول الفخذي F-L.

بَزْلُ السَّلى AMNIOCENTESIS

تُدخل إبرة عبر البطن إلى الجوف السَّلَويّ أثناء بزل السَّلى (ويتحدد بفائق الصوت، الشكل 4.7 A) ويسحب من السائل مقدار 20-30 مل. ونظراً للحاجة إلى هذه الكمية من السائل فإنَّ هذا الإجراء لا ينجز عادة قبل الأسبوع 14 من الحمل عندما تتوفر كمية كافية من السائل ودون حدوث خطورة على الجنين. وإنَّ اختطار فقدان الجنين بسبب الإجراء هو بحدود 1% وهو أقل من ذلك في المراكز الحاذقة بإجراء هذا العمل.

ويحلل هذا السائل لتحري عوامل كيميائية حيوية مثل AFP (البروتين الجنيني الألفائي) وأنزيم إستراز الأستيل كولين. بالإضافة إلى ذلك فإنَّ الخلايا الجنينية السابحة في السائل السَّلَويّ يمكن استخلاصها واستعادتها واستخدامها في التنميط النووي في الطور التالي، والتحليلات الوراثية الأخرى (انظر الفصل الأول). وللأسف فإن الخلايا المستحصلة لا تنقسم بسرعة ولذلك يجب توطيد الخلايا المزروعة والتي تحتوي محدثات التفتيل mitogens لتحقيق خلايا كافية قد وصلت إلى **الطور التالي** من أجل التحليل. وتتطلب هذه الفترة الزرعية 8-14 يوماً ولذا يتأخر وضع التشخيص. وحالما نحصل على الصبغيات يمكن تحديد التبدلات الصبغية الرئيسية مثل الإزفاء translocation والتحطم وثلاثيات الصبغيات وأحاديات الصبغي. وباستخدام التلوين الخاص (مثل غيمزا) وطرق التحليل العالية يمكن إجراء نماذج **تشريط الصبغيات**. والأكثر من ذلك وبعد تحديد متوالية الجينوم الآن فإن الأدق في التحليل الجزيئي هو استخدام تفاعل سلسلة البوليميراز (PCR) وطرق التنميط الجيني وكلها تزيد من مستوى استكشاف الشذوذات الوراثية.

اعتيانُ الزُّغاباتِ المشيميةِ CHORIONIC VILLUS SAMPLING (CUS)

يجري **اعتيان الزغابات المشيمية** بإدخال إبرة عبر البطن أو المهبل إلىالكتلة المشيمية ثم رشف 5-30 مغ من النسيج الزغابي. ويمكن فحص الخلايا مباشرة، ولكن قد تكوِّن دقة النتائج غير ثابتة بسبب التكرار العالي لأخطاء الصبغيات في المشيمة الطبيعية. ولذلك تعزل الخلايا من لب اللحمة المتوسطة باستخدام التربسين في الأرومة الغاذية الخارجية وزرعها. وبسبب الحصول على كميات كبيرة من الخلايا يكفي 2-3 أيام في المزرعة للسماح بإجراء

التحاليل الوراثية الجينية. ولذلك يكون زمن الحصول على الخصائص الجينية للجنين أقصر منه بالمقارنة مع بزل السَّلى. ولكن اختطار فقدان الجنين بسبب اعتيان الزغابات المشيمية يساوي ضعف اختطار فقدان الجنين بسبب بزل السَّلى. وثمَّة مؤشرات على أنَّ هذا الإجراء يحمل زيادة اختطار عيب الاختزال الطرفي.

لا تطبق هذه الاختبارات التشخيصية قبل الولادة كقاعدة روتينية بصفة عامة (مع أنَّ تخطيط الصدى أصبح أسلوباً روتينياً) وإنما يحتفظ بها للحمول العالية الاختطار. ومن دواعي استعمال هذه الاختبارات ما يلي: (1) عمر الأم المتقدم (35 سنة فما فوق). (2) وجود قصة عائلية بوجود عيوب في الأنبوب العصبي. (3) حمل سابق مترافق بشذوذ صبغي مثل متلازمة داون. (4) وجود شذوذات صبغية في أحد الأبوين. (5) الأم حامل لاضطراب محمول على الصبغي الجنسي X.

المعالجةُ الجَنينيَّةُ Fetal therapy

نقلُ الدَّمِ الجنيني FETAL THANSFUSION

يمكن نقل الدم للجنين باستخدام فائق الصوت كمرشد لإدخال الإبرة إلى وريد الحبل السري الجنيني ثم نقل الدم مباشرة للجنين في حالات فقر الدم الجنيني الناجمة عن الأضداد الوالدية أو أسباب أخرى.

المعالجةُ الطبيةُ الجنينيةُ FETAL MEDICAL TREATMENT

يمكن معالجة عدوى الجنين واضطرابات النظم القلبية الجنينية وتعطل الوظيفة الدرقية والاضطرابات الطبية الأخرى بطريق تطبيق المعالجة للأم التي يمكن أن تعبر المشيمة لتصل إلى الجنين. وكذلك يمكن في بعض الحالات معالجة الجنين بالعوامل الطبية مباشرة بالحقن العضلي في منطقة العضلة الأليوية أو بطريق الوريد السري.

الجراحَةُ الجنينِيَّةُ FETAL SURGERY

أصبح إجراء العمليات الجراحية على الأجنة أمراً ممكناً بسبب تقدم أجهزة الصدى

والعمليات الجراحية. ومهما يكن وبسبب زيادة الاختطار على الأم والطفل والحمول التالية فإنّ مثل هذه العمليات لا تجرى إلاّ في المراكز المجهزة بفرَق عالية التدريب وعندما لا يكون هناك أي حل بديل. وهناك عدة أنماط من الجراحات يمكن إنجازها بما في ذلك وضع تحويلات لإزالة السوائل من الأعضاء والأجواف. مثلاً في حالة وجود أمراض الكلى الانسدادية في الإحليل. يمكن إدخال تحويلة ذنبية مضفورة في مثانة الجنين. وتكمن المشكلة الأولى بالتشخيص الباكر بما يكفي قبل تخرب الكلى. والجراحة خارج الرحمية حيث يفتح الرحم وتجرى العملية على الجنين مباشرة، وتطبق لإصلاح الفتوق الحجابية الخلقية، وإزالة الآفات الكيسية في الرئتين (أشباه الغدية)، وإصلاح عيوب السنسنة spina الشوكية. وتعدُّ عمليات إصلاح الفتوق والآفات الرئوية ذات نتائج جيدة إذا كانت تطبق معايير الإنتقاء على الحالات الخاصة والملائمة. وإحدى هذه المعايير هي الموت المؤكد للجنين بدون إجراء الجراحة. وأما جراحات عيوب الأنبوب العصبـــي فيعتريها خلاف لأنّ مثل هذه الشذوذات غير مهددة للحياة. ومع أنّ الأدلة غير جازمة بأنّ إصلاح الآفة يحسن الوظيفة العصبية لكنها قد تلطف الاستسقاء الدماغي المرافق بتحرير الحبل الشوكي المرتخي وتمنع انفتاق المخيخ عبر الثقبة العظمى (انظر الفصل 19، الصفحة 527).

زَرْعُ الخليةِ الجَذْعَةِ والمعالجةُ الجينيَّةُ

STEM CELL TRANSPLANTATION AND GENE THERAPY

لمّا كان الجهاز المناعي لا يتطور عند الجنين قبل الأسبوع 18 من الحمل فمن الممكن زرع الخلايا أو النسج قبل هذا الوقت دون أن يحدث رفض مناعي. وتركز البحوث في هذا المجال على الخلايا الجذعة المولدة للدم لمعالجة اضطرابات العوز المناعي والاضطرابات الدموية المنشأ. والأبحاث جارية أيضاً للمعالجة الجينية في أمراض الاستقلاب الوراثية كداء تاي ساكس والتليف الكيسي.

ملخّص Summary

ثمة عوامل مختلفة من العوامل (الجدول 1.7، صفحة 180) معروفة بإحداثها للتشوهات الخلقية فـــي حوالي 2-3% في جميع الولدان الأحياء. وتـــتضمن هذه

العوامل الفيروسات كالحصبة الألمانية ومضخمات الخلايا، والإشعاع، والأدوية كالتاليدوميد والأمينوبترين ومضادات الصرع ومضادات الذهان، والمركبات المضادة للقلق، والأدوية "الاجتماعية" مثل PCP والسجائر والكحول، والهرمونات مثل ثنائي إيثيل الستلبستيرول، والأمهات السكريات. ويعتمد التأثير الماسخ على النمط الجيني للأم والجنين ومرحلة التطور عندما يحدث التعرض، وجرعة العامل ومدة التعرض. وتحدث معظم التشوهات **أثناء فترة تكون الجنين (فترة الاستعداد للتشوه، من الأسبوع الثالث حتى الثامن)** لكن الفترة الواقعة قبل ذلك وبعدها يكون فيها الجنين مؤهباً للإصابة أيضاً ولذلك لا توجد فترة معينة محمية من مخاطر التشوه على نحو كامل. ويمكن الوقاية من كثير من العيوب الولادية، وتعتمد على بدء وسائل الوقاية قبل الحمل وزيادة انتباه الأطباء والنساء إلى عوامل الاختطار.

وقد توفرت طرق مختلفة لتقييم نمو حالة الجنين وتطورها. ويمكن لفائق الصوت أن يحدد بدقة عمر الجنين ومتثابتات parameters النمو واكتشاف الكثير من التشوهات. وإنَّ تحري البروتين الجنيني الألَفي في مصل الأم يمكن أن يدل على وجود عيوب في الأنبوب العصبي أو شذوذات أخرى. وأما بزل السَّلى فيجري بإدخال إبرة في الجوف السَّلَويّ ثم تسحب كمية من السائل السَّلَويّ كعينة. ويمكن إجراء التحليل الكيميائي الحيوي عليه وكذلك يقدم الخلايا للزرع والتحليل الوراثي الجيني. وأما اعتيان الزغابات المشيمية فيتضمن رشف عينة نسيجية من المشيمة للحصول على الخلايا بقصد الدراسة الجينية الوراثية ولما كان كثيرٌ من هذه التحريات لها اختطار على حياة الجنين والأم فإنها لا تجرى إلاَّ على الحمول العالية الاختطار (باستثناء التصوير بالصدى)، وتشمل عوامل الاختطار ما يلي: التقدم في عمر الأم (فوق سن 35 سنة)، ووجود قصة عائلية تدل على عيوب في الأنبوب العصبي، ووجود حمل سابق مع شذوذ صبغي. ووجود شذوذات صبغية في أي من الأبوين، وأن تكون الأم حاملة لاضطراب مرتبط بالصبغي X.

ولقد اعتبر الطب الحديث الجنين كمريض يمكنه تلقي العلاج كنقل الدم والأدوية الخاصة بالأمراض وجراحة الجنين والمعالجة الجينية.

مشاكل للحل

1. أظهر بزل السَّلى ارتفاع البروتين الجنينـــي الألفي (AFP)، فما الذي يجب إدخاله في التشخيص التفريقي؟ وكيف يمكن تحديد أحد هذه التشخيصات؟
2. امرأة بعمر 40 سنة ذات حمل بعمر 8 أسابيع تقريباً، فما هي الاختبارات المتاحة لتحديد ما إذا كان جنينها مصاباً بمتلازمة داون؟ وماهي عوامل اختطار كل طريقة منها ومحاسنها؟
3. لماذا ينبغي تحديد حالة الجنين قبل الولادة؟ ما العوامل الوالدية أو العائلية التـــي تزيد من اهتمامك حول صحة الجنين؟
4. ما العوامل التـــي تؤثر على عمل الماسخات؟
5. امرأة شابة في الأسبوع الثالث من حملها أصيبت بارتفاع الحرارة (104 درجة فارنهايت) وهي ترفض أخذ أي علاج لأنها خائفة من أذى الأدوية على الجنين. فهل هي مُحقّة في ذلك؟
6. امرأة شابة تخطط لإنشاء عائلة وقد نصحت بتناول حمض الفوليك وفيتامينات أخرى. فهل يجب أن تتناول هذه الداعمات؟ وإذا كان الأمر كذلك متـــى عليها أخذها وما المقدار اللازم لها؟
7. امرأة مصابة بالسكري المعتمد على الإنسولين وهي تخطط لإنشاء عائلة (للحمل)، وتهتم باحتمال حدوث التأثيرات المؤذية لمرضها على الجنين، فهل اهتمامها بمحله وما الذي يمكنك أن تنصحها به؟

القراءة المقترحة

Barlow S, Kavlock RJ, Moore JA, Shantz S, Sheehan DL, Shuey DL, Lary JM: Teratology Society Public Affairs Committee Position Paper: developmental toxicity of endocrine disruptors to humans. *Teratology* 60:365, 1999.

Barnea ER, Hustin J, Jauniaux E (eds): *The First Twelve Weeks of Gestation*. Berlin, Springer-Verlag, 1992.

Bendich A, et al.: Influence of maternal nutrition on pregnancy outcome: public policy issues. Introduction to Part V. *Ann N Y Acad Sci* 678:284, 1993.

Boehm CE, Kazazian HH Jr: Prenatal diagnosis by DNA analysis. *In* Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient: Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.

Brent RL, Beckman DA: Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology* 43:543, 1991.

Brent RL, Holmes LB: Clinical and basic science from the thalidomide tragedy: what have we learned about the causes of limb defects? *Teratology* 38:241, 1988.

Buehler BA, Rao V, Finnell RH: Biochemical and molecular teratology of fetal hydantoin syndrome. *Ped Neuro Genet* 12:741, 1994.

Centers for Disease Control. Contribution of birth defects to infant mortality—United States, 1986. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38(37):633, 1989.

Colborn T, Dumanoski D, Myers JP: *Our Stolen Future.* New York, Dutton, 1996.

Cooper RL, Kavlock RJ: Endocrine disrupters and reproductive development: a weight of evidence overview [review]. *J Endocrinol* 152(2):159, 1997.

Cunningham FG, Gant NE, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD: Fetal abnormalities and acquired disorders. *In Williams Obstetrics.* 21st ed. New York, McGraw Hill, 2001.

Dansky LV, Finnell RH: Parental epilepsy, anticonvulsant drugs, and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades; 2: human studies. *Reprod Toxicol* 5:301, 1991.

Generoso WM, et al.: Mutagen induced fetal anomalies and death following treatment of females within hours after mating. *Mutat Res* 199:175, 1988.

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): *Syndromes of the Head and Neck.* 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1990.

Graham JM, Edwards MJ: Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant pattern of defects in humans. *Teratology* 58:209, 1998.

Gray LE, Ostby J: Effects of pesticides and toxic substances on behavioral and morphological reproductive development: endocrine versus nonendocrine mechanisms. *Toxicol Ind Health* 14:159, 1998.

Gregg NM: Congenital cataract following German measles in mothers. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 3:35, 1941.

Hales BF, Robaire B: Paternally mediated effects on development. *In* Hood RD (ed): *Handbook of Developmental Toxicology.* New York, CRC Press, 1997.

Jones KL (ed): *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation.* 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1988.

Jones KL, Smith DW, Ulleland CN, et al: Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. *Lancet* 1:1267, 1973.

Kaufman RH, Binder GS, Gray PM, Adam E: Upper genital tract changes associated with exposure in utero to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol* 128:51, 1977.

Khatta KS, Moghtader GK, McMartin K, Berrera M, Kennedy D, Koren G: Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents. *JAMA* 281:1106, 1999.

Lammer EJ, et al: Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837, 1985.

Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: an international survey of untreated and treated pregnancies. *N Engl J Med* 303:1202, 1980.

Lenz W: A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 38:203, 1988.

Lie RT, Wilcox AJ, Skjaerven R: Survival and reproduction among males with birth defects and risk of recurrence in their children. *JAMA* 285:755, 2001.

Manning FA: General principles and applications of ultrasonography. *In* Creasy RK, Resnik R (eds.): *Maternal Fetal Medicine.* 4th ed. philadelphia, WB Saunders, 1999.

McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA: Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 6:282, 1995.

Nash JE, Persaud TVN: Embryopathic risks of cigarette smoking. *Exp Pathol* 33:65, 1988.

Sadler TW, Denno KM, Hunter ES III: Effects of altered maternal metabolism during gastrulation and neurulation stages of development. *Ann N Y Acad Sci* 678:48, 1993.

Sampson PD, et al.: Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology* 56:317, 1997.

Schmidt RR, Johnson EM: Principles of teratology. *In* Hood RD (ed): *Handbook of Developmental Toxicology.* New York, CRC Press, 1997.

Scioscia AL: Prenatal genetic diagnosis. In Creasy RK, Resnik R (eds.): *Maternal Fetal Medicine.* 4th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999.

Shaw GM, Todoroff K, Finnell RH, Lammer EJ: Spina bifida phenotypes in infants of fetuses of obese mothers. *Teratology* 61:376,2000.

Shenefelt RE: Morphogenesis of malformations in hamsters caused by retinoic acid: relation to dose and stage of development. *Teratology* 5:103, 1972.

Shepard TH: *Catalog of Teratogenic Agents.* 7th ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1992.

Spirt BA, Fordon LP, Oliphant M: *Prenatal Ultrasound: A Color Atlas With Anatomic and Pathologic Correlation.* New York, Churchill Livingstone, 1987.

Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies,* vols 1 and 2. New York, Oxford University Press, 1993.

Wald N: Folic acid and prevention of neural tube defects. *Ann N Y Acad Sci* 678:112, 1993.

Weaver DD: Inborn errors of metabolism. *In* Weaver DD (ed): *Catalogue of Prenatally Diagnosed Conditions.* Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1989.

Werler MM, Prober BR, Holmes LB: Smoking and pregnancy. *In* Sever JL, Brent RL (eds): *Teratogen Update: Environmentally Induced Birth Defect Risks.* New York, Alan R Liss, 1986.

Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD: Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. *N Engl J Med* 333:1517, 1995.

Wilson JG, Fraser FC: *Handbook of Teratology,* vols 1–3. New York, Plenum, 1977.

Woods KA, Camach-Hubner C, Savage MO, Clark AJL: Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 335:1363, 1996.

القســـم الثــــاني

علــــم الجنيـــن الخـــــاص

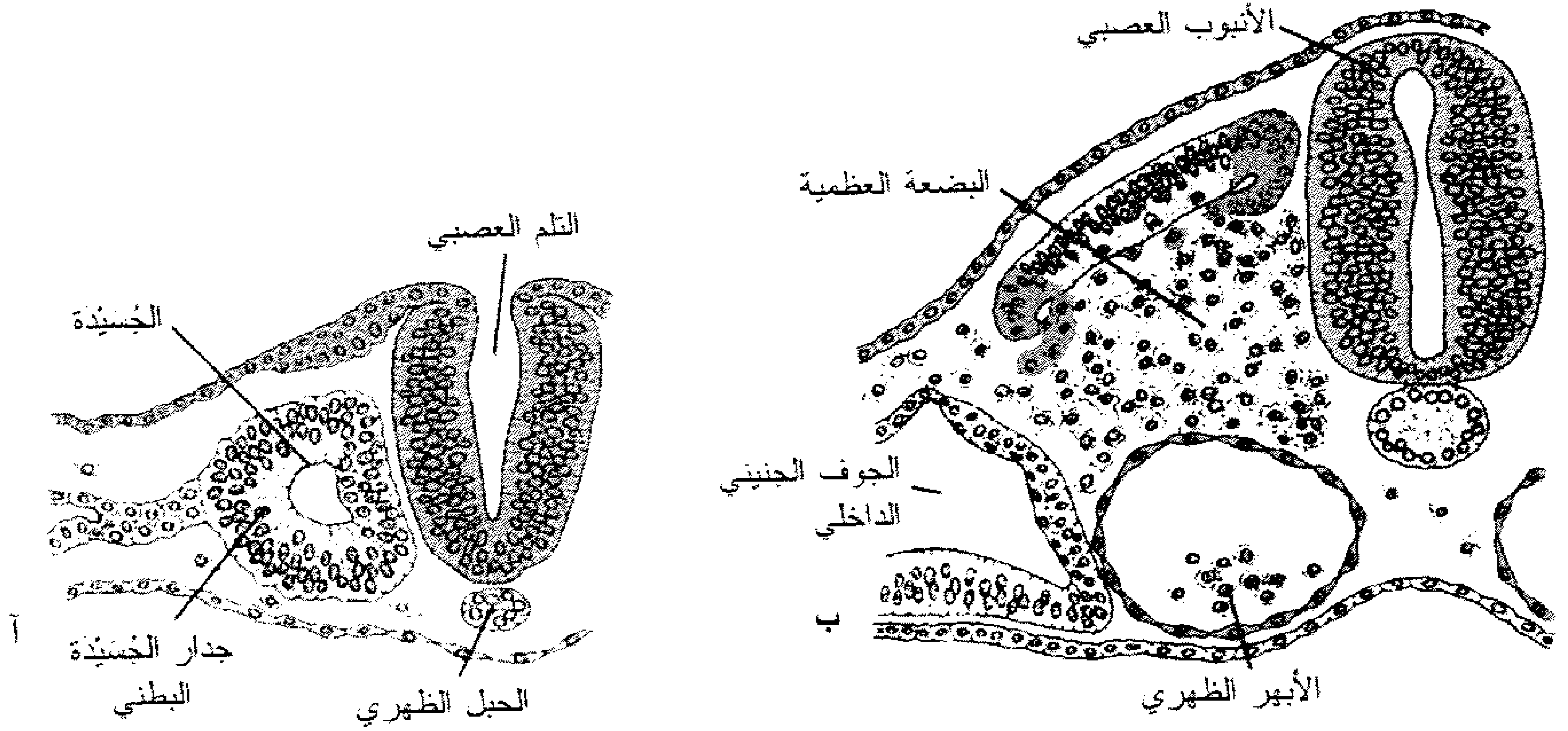
الفصـــل الثامن

الجهاز الهيكلي Skeletal System

ينشأ الجهاز الهيكلي ويتنامى من **الأديم المتوسط المجاور للمحور** والصفيحة الجانبية (الطبقة الجسدية) ومن العُرْفِ العصبـــي. ويشكل الأدم المتوسط المجاور للمحور سلسلة قِطَعِيّة من القطع النسيجية في كلا جانبـــي الأنبوب العصبـــي تعرف باسم **القُسَيْمات الجسدية** في المنطقة الرأسية والجُسَيْدات **somites** من المنطقة القذالية باتجاه الذَّنَبِ. وتتمايز الجُسَيْدات إلى جـــزء بطنـــي إنسي وهي **البِضْعَةُ العظميّةُ** وجزء ظهري جانبـــي (وحشي) وهي **البضعة الجلدية العضلية**. وتصبح خلايا البضعة العظمية في نهاية الأسبوع الرابع متعددة الأشكال وتشكل نسيجاً صوفياً واهناً هو اللحمة المتوسطة أو النسيج المضغي الضام (الشكل 1.8) ، وهو أمر وصفي للخلايا اللحمية المتوسطة أن تهاجر وتتمايز بطرق مختلفة. ويمكن أن تصبح أرومات ليفية وأرومات غضروفية أو **أرومات عظمية (الخلايا المكونة للعظم)**.

إنَّ قدرة اللُّحْمَةِ المتوسطة على تشكيل العظم ليست مقيدة بالبضعة العظمية لكنها تحدث أيضاً في طبقة الأدم المتوسط الجسدي من جدار الجسم،والتـــي تسهم الخلايا الأديمية المتوسطة في تكوين الحوض وزنار الكتف، وعظام

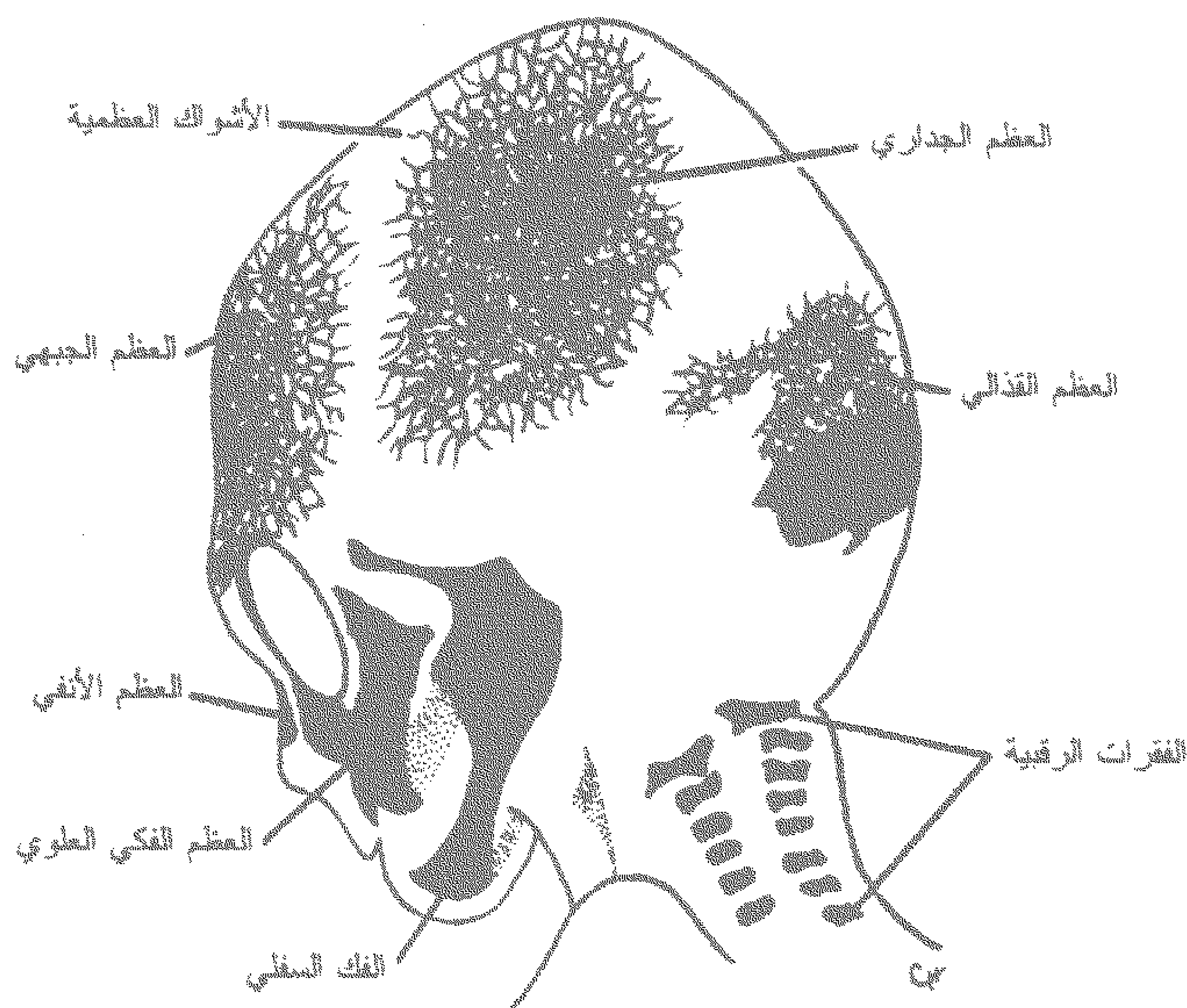
الأطراف الطويلة. وتتمايز خلايا العرف العصبـــي في المنطقة الرأسية إلى لُحْمَة متوسطة وتسهم في تكوين عظام الرأس والقحف. وكذلك تسهم الجُسَيْدات القذالية والقسيمات الجسدية في تكوين القبو vault القحفي وقاعدة الجمجمة. وتتمايز اللحمة المتوسطة الجلدية إلى عظام مباشرة في بعض العظام كالعظام المسطحة القحفية، وهي عملية تعرف باسم **التعظم الغشائي الداخلي** (الشكل 2.8). وتنشأ على أي حال من الخلايا اللحمية المتوسطة أولاً نماذج غضروفية هيالينية (زجاجية) ثم تتعظم بدورها بالتعظم الغضروفي الداخلي (انظر الشكل 5.8 و13.8). وتناقش المقاطع التالية تطور معظم التراكيب العظمية وبعض شذوذاتها.



الشكل 1.8: تطور الجُسَيْدَة somite، آ. خلايا الأديم المتوسط المجاور للمحور مُرَتَّبة حول الجوف الصغير **ب.** نتيجة التمايز المتقدم هي خلايا في الجدار البطنـــي الإنسي، فقدت ترتيبها الظهاري وأصبحت لُحمية متوسطة. وبالإجمال أصبحت تدعى البضعة العظمية. والخلايا الموجودة في الجدار الظهري الجانبـــي (الوحشي) من الجُسَيْدَة تكون الطرف وعضلات الجدار الجسمي بينما تهاجر الخلايا الموجودة في الجزء الظهري الإنسي تحت الظهارة الظهرية المتبقية (البضعة الجلدية) لتكون البضعة العضلية.

الجمجمةُ Skull

يمكن تقسيم الجمجمة إلى قسمين: القِحْف العصبـــي والذي يشكل المحفظة الواقية حول الدماغ، والقحف الحَشَوِيّ الذي يشكل هيكل الوجه.



الشكل 2.8: عظام الجمجمة لجنين بعمر 3 أشهر يظهر انتشار الأشواك العظمية من مراكز التعظم البدائية في العظام المسطحة من الجمجمة.

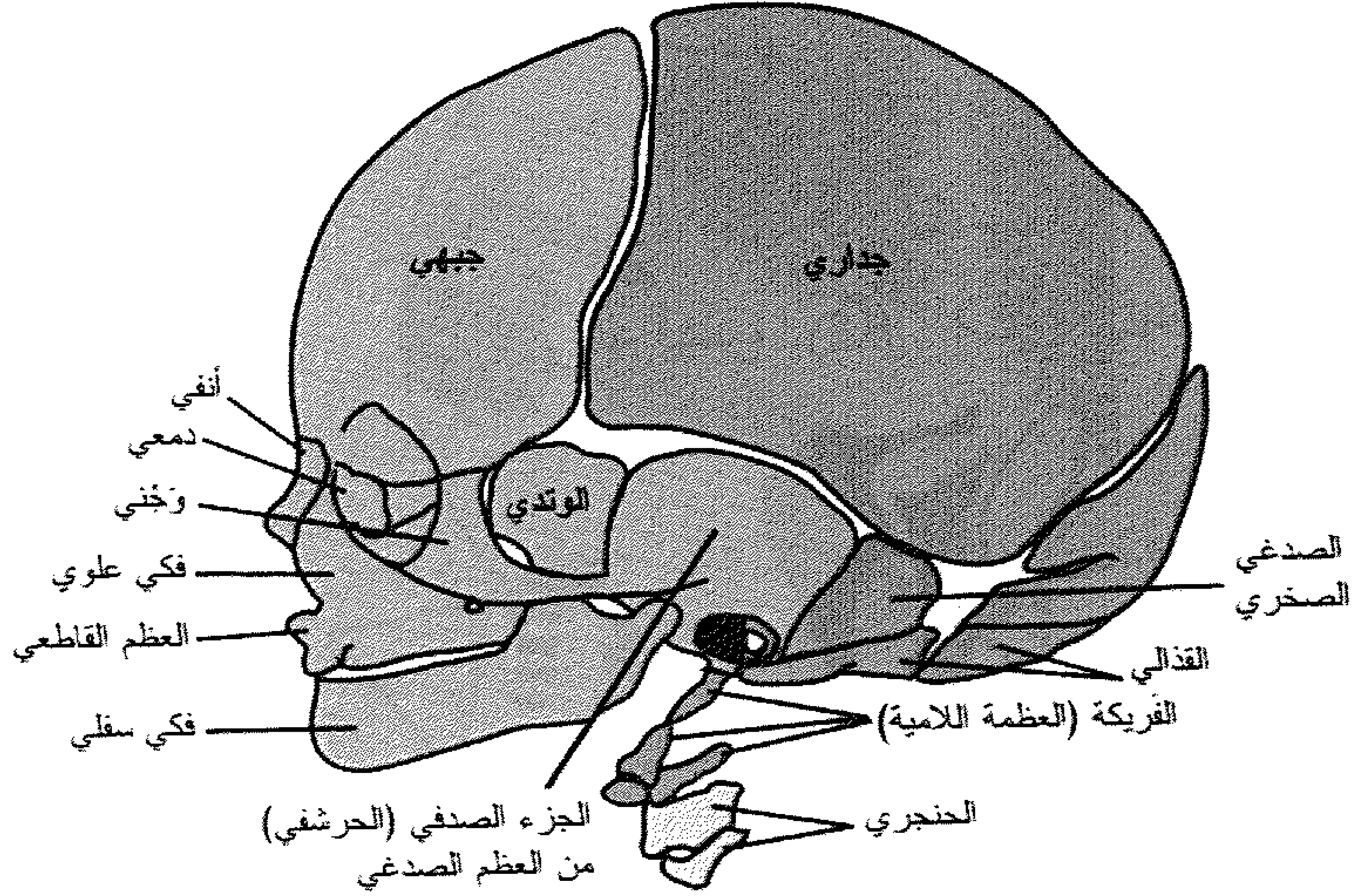
القِحْفُ العَصَبَـــي NEUROCRANIUM

وهو القحف العصبـــي الذي يمكن تقسيمه بسهولة إلى جزئين هما: (آ) الجزء الغشائي ويتألف من **العظام المسطحة**، والتـــي تحيط بالدماغ كقبو vault. (ب) **الجزء الغضروفي** ويكون عظام قاعدة القحف.

القِحْفُ العَصَبي الغشائيُّ Membranous Neurocranium

وهو القسم الغشائي من القحف ويشتق من خلايا العرف العصبـــي والأديم المتوسط المجاور للمحور كما يظهر في (الشكل 3.8). وتغلف اللحمة المتوسطة من هذين المنشأين تغلف الدماغ وتشكل التعظم الغشائي. وتكون النتيجة عدداً من العظام المسطحة الغشائية المتميزة بوجود أشواك عظمية تشبه الإبر وتتشعع هذه الإبر مترقية باستمرار انطلاقاً من مراكز تعظم أولية باتجاه المحيط (الشكل 2.8). ومع تطور النمو أثناء الحياة الجنينية وبعد الولادة تكبر العظام الغشائية بنشوء طبقات جديدة على السطح الخارجي مع امتصاص

داخلي للعظم في الوقت ذاته بفعل الكاسرات العظمية.



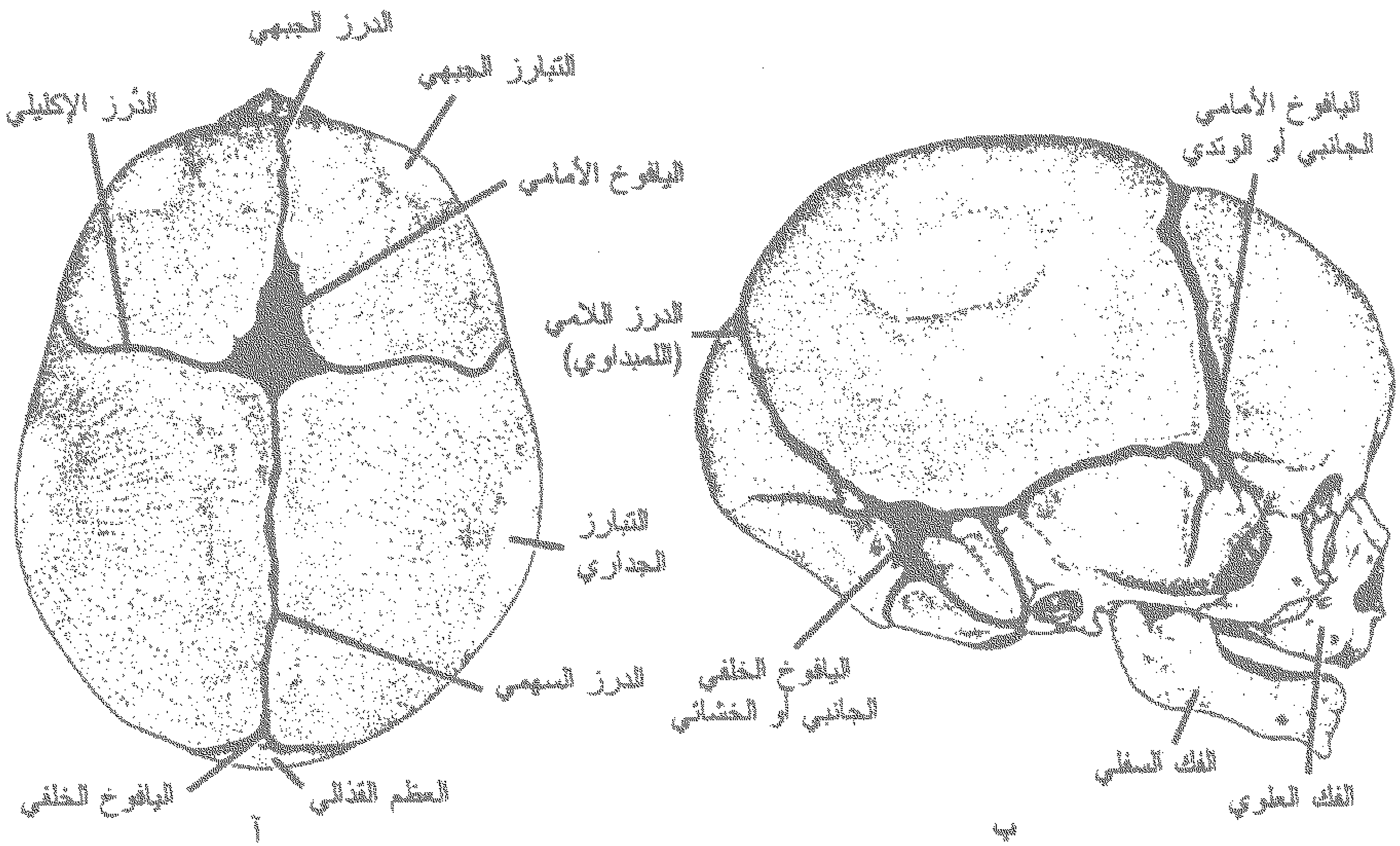
الشكل 3.8: تشتق تراكيب الجمجمة للرأس والوجه. واللحمة المتوسطة لهذه التراكيب من العرف العصبـــي (الأزرق)، والأدم المتوسط للصفيحة الجانبية (أصفر) والأدم المتوسط المجاور للمحور (الجُسَيْدات والقسيمات الجسدية (الأحمر).

جُمْجُمَةُ الوليدِ Newborn Skull

تكون العظام المسطحة للجمجمة عند الولادة معزولة عن بعضها برفاء ضيق من النسيج الضام وهي الدروز suturae والتـــي تشتق من مصدرين هما: خلايا العرف العصبـــي (الدرز السهمي)، والأدم المتوسط المجاور للمحور (الدرز الإكليلي أو التاجي). وفي نقاط التقاء أكثر من عظمين تصبح الدروز عريضة وتسمى اليوافيخ (الشكل 4.8)، وأبرزها اليافوخ الأمامي ويوجد عند التقاء العظمين الجداريين والعظمين الجبهيين. وتسمح الدروز واليوافيخ للعظام القحفية بالتراكب (القولبة) أثناء الولادة. ثم تعود العظام الغشائية بعد الولادة إلى مكانها الطبيعي وتبدو الجمجمة كبيرة ومدورة. وفي الحقيقة يبدو قبو الجمجمة كبيراً بالمقارنة مع المنطقة الوجهية الصغيرة (الشكل 4.8ب).

وتبقى عدة دروز ويوافيخ غشائية فترة طويلة بعد الولادة، كما تستمر عظام القبو بالنمو بعد الولادة ، ولاسيّما أنَّ الدماغ يكون بحالة نمو. ومع أنَّ الطفل في سن 7.5 سنوات يصل

قحفه إلى أقصى سعته تبقى بعض الدروز مفتوحة حتـــى البلوغ. ويمكن أن يقدمَ جس اليافوخ الأمامي وفي السنوات الأولى بعد الولادة معلومات قيِّمة مثلاً فيما إذا كان تعظم القحف يسير بصورة طبيعية، وفيما إذا كان الضغط داخل القحف طبيعياً.

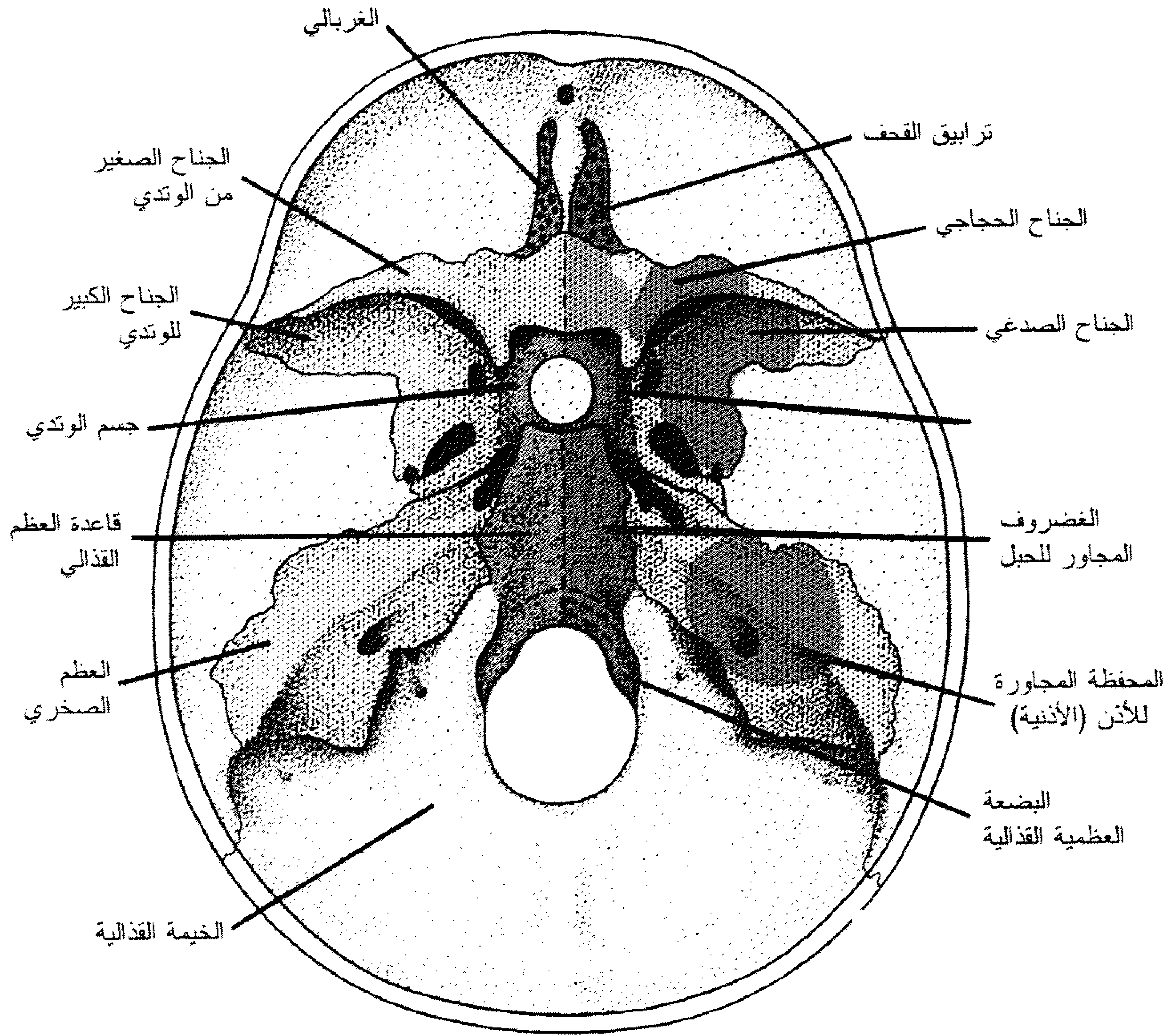


الشكل 4.8: جمجمة الوليد كما تشاهد من الأعلى في آ. ومن الجانب الأيمن في **ب**. لاحظ اليوافيخ الأمامية والخلفية والدروز. ينغلق اليافوخ الخلفي في حوالي الشهر الثالث بعد الولادة، وأما اليافوخ الأمامي فينغلق في منتصف السنة الثانية تقريباً، ويختفي كثير من الدروز أثناء حياة البلوغ.

القِحْفُ العصبـــي الغضروفيُّ أو القِحْفُ الغُضْروفِيُّ

Cartilaginous Neurocranium or Chondrocranium

يتضمن القحف العصبـــي الغضروفي مبدئياً عدداً من الغضاريف المعزولة (الشكل 5.8)، إن تلك التـــي تقع أمام الحدود المنقارية للحبل الظهري، والتـــي تنتهي على مستوى الغدة النخامية في مركز السرج التركي، تشتق من خلايا العرف العصبـــي، وتشكل القحف الغضروفي أمام القردود notochord. وأما تلك التـــي تقع خلف هذه الحدود فتنشأ من الأديم المتوسط المجاور للمحور ومن القحف الغضروفي القردودي (الحبلي الظهري). وتتكون قاعدة القحف عندما تلتحم هذه الغضاريف وتتعظم بوساطة التعظم داخل الغضروفي.



الشكل 5.8: منظر ظهري للقحف الغضروفي أو قاعدة القحف لدى البالغ. في الجانب الأيمن تشارك المكونات الجنينية المختلفة في تشكيل القسم المتوسط من القحف الغضروفي (الأزرق) مكونات القسم الجانبي (الأحمر). وتوجد في اليسار أسماء التراكيب لدى البالغ، وتنشأ العظام التي تكون القسم المنقاري حتى النصف المنقاري للسرج التركي من العُرف العصبي وتؤلف القحف الغضروفي أمام القردود **notochord** (أمام الحبل الظهري): وأما العظام التي تكون خلف هذه العلامة فتنشأ من الأدم المتوسط المجاور للمحور (القحف الغضروفي الحبلي).

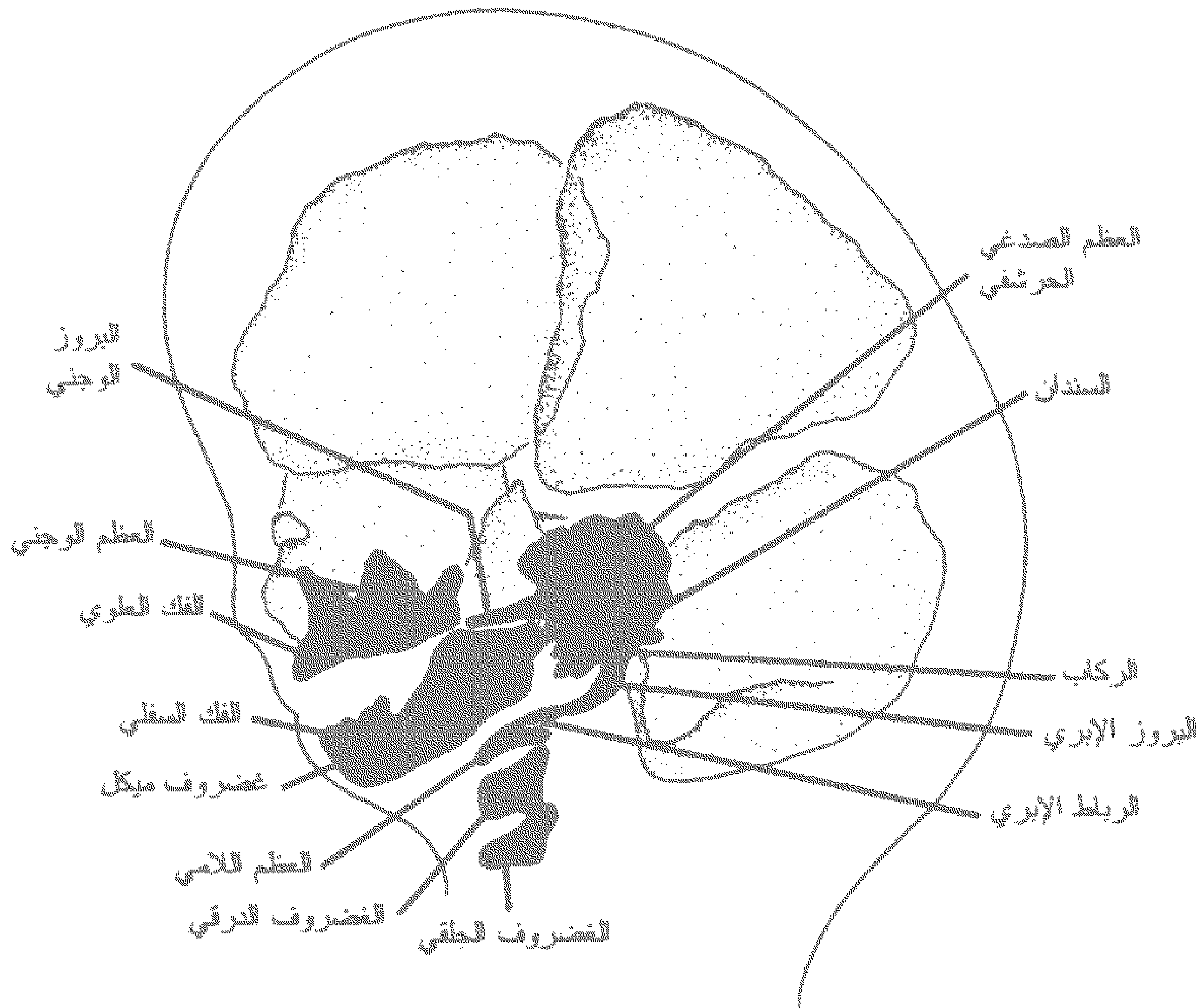
وتتكون قاعدة العظم القذالي من الغضروف المجاور للقردود ومن أجسام البضعات العظمية القذالية الثلاثة (الشكل 5.8). وتتوضع أمام الصفيحة القاعدية القذالية، الغضاريف النخامية التي سرعان ما تلتحم مع ترابيق القحف لتكون جسمَيّ العظمين **الوتدي والغربالي** على التوالي. وتتشكل بهذا الأسلوب صفيحة غضروفية متوسطة متطاولة تمتد من المنطقة الأنفية إلى الحافة الأمامية من الثقبة العظمى.

وينشأ عدد من الكثافات اللحمية المتوسطة في كلا جانبي الصفيحة المتوسطة. وتُكَوِّنُ

الكثافات الأكثر منقارية أو الأكثر رأسية (أي الجناح الحجاجي) الجناحَ الصغير من العظم الوتدي. وأما ذنبياً فيتبعها الجناح الصدغي الذي ينشأ عنه الجناح الكبير من العظم الوتدي. وأما المكون الثالث وهو المحفظة حول الأذنية فتنشأ عنها الأجزاء الصخرية والخشائية. وتلتحم هذه المكونات فيما بعد مع الصفيحة المتوسطة ومع كل منهما باستثناء الفتحات التـــي تصدر عنها الأعصاب القحفية عند مغادرة الجمجمة. (الشكل 5.8).

القِحْفُ الحَشَوِيُّ VISCEROCRANIUM

القحف الحَشَوِيّ هو الذي يؤلِّف عظام الوجه، ويتألف بصفة أساسية من أول قوسين بلعوميين (انظر الفصل 15). وينشأ عن القوس الأول الجزء الظهري، والبروز الفكي العلوي، والذي يمتد أمامياً تحت منطقة العين وينشأ عنه الفك العلوي والعظم الوجنـــي وجزء من العظم الصدغي (الشكل 6.8). وأما الجزء البطنـــي، أي البروز الفكي السفلي، فيحتوي غضروف ميكل أي غضروف الفك السفلي. وتـــتكثف اللحمة المتوسطة حول غـــضروف



الشكل 6.8: منظر جانبـــي لمنطقتـــي الرأس والعنق لجنين كبير يظهر مشتقات غضاريف القوس المشاركة في تكوين عظام الوجه.

ميكل وتتعظم بالتعظم الغشائي لينشأ عنها الفك السفلي. ويختفي غضروف ميكل باستثناء الرباط الوتدي الفكي. وينشأ عن الذروة الظهرية للبروز الفكي السفلي المتمادية مع القوس البلعومية الثانية فيما بعد السندان والمطرقة والركاب (الشكل 6.8) ثم يبدأ تكلس العظيمات الثلاثة في الشهر الرابع، ويقوم بتكليس تام لهذه العظام الثلاثة الأولى. وتشتق اللحمة المتوسطة المكونة لعظام الوجه من خلايا العرف العصبـــي بما في ذلك العظام الأنفية والدمعية (الشكل 3.8).

يكون الوجه صغيراً في البدء بالمقارنة مع القحف العصبـــي، ويكون هذا المنظر بسبب: (آ) الغياب الحقيقي لجيوب الهواء حول الأنف (ب) حجم العظام الصغير ولاسيما في الفكين. ويفقد الوجه خصائصه الطفلية مع ظهور الأسنان ونشوء الجيوب الهوائية.

علاقات سريريَّة CLINICAL CORRELATES

العيوب الجمجمية الوجهية وخلل التنسج الهيكلي
Craniofacial Defects and Skeletal Dysplasias

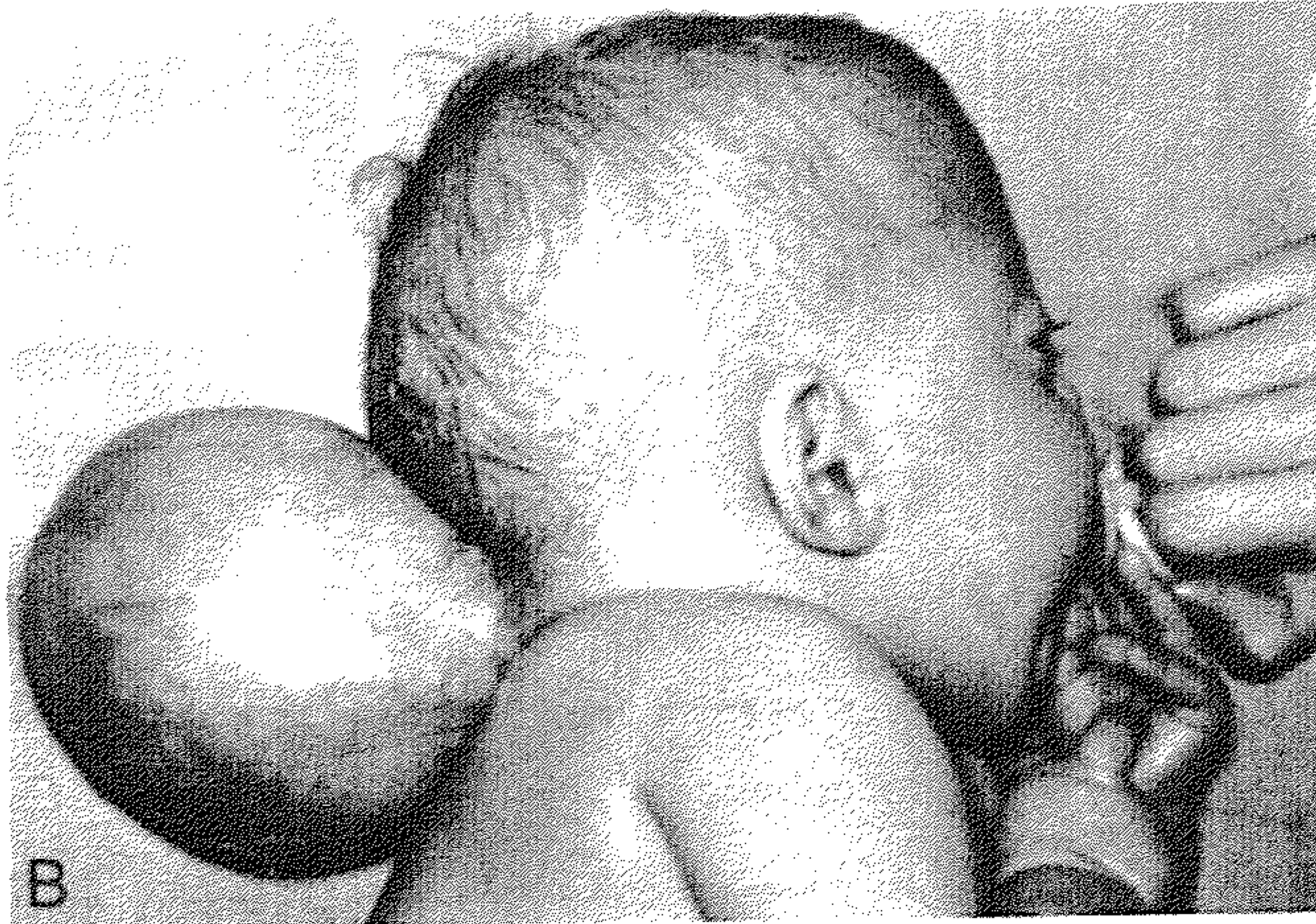
خلايا العُرْف العصبـــي Neural Crest Cells

تُشَكِّلُ خلايا العرف العصبـــي, والتـــي تنشأ من الأدم الظاهر العصبـــي، الهيكلَ الوجهي ومعظم الجمجمة. وتؤلف هذه الخلايا جمهرة خلوية حساسة عندما تغادر الأدم الظاهر العصبـــي. وكثيراً ما تكون هذه الخلايا هدفاً للماسخات. ولذلك ليس مدهشاً أن تكون الشذوذات الجمجمية الوجهية من العيوب الولادية الشائعة (انظر الفصل 15).

الانشقاقُ القحْفِيُّ Cranioschisis

يفشل القبو القحفي في التَّكَوُّنِ (الشق القحفي) في بعض الحالات ويتنكس النسيج الدماغي المتعرض للسائل السَّلَويّ مما يؤدي إلى انعدام الدماغ. وينجم انشقاق القحف عن فشل الثقوب العصبية القحفية في الانغلاق (الشكل 7.8 A). ولا يمكن للطفل الذي يصاب بهذه العيوب الجمجمية الدماغية أن يبقى حياً. وأما الأطفال المصابون بعيوب صغيرة نسبياً في الجمجمة بحيث ينفتق منها النسيج السحائي أو الدماغي أو كليهما (القيلة القحفية السحائية والقيلة السحائية الدماغية على التوالي)، (الشكل 7.8 B) فيمكن معالجتها بنجاح. تعتمد درجة النقائص العصبية في هذه الحالات على كمية النسيج العصبـــي المتخرب.



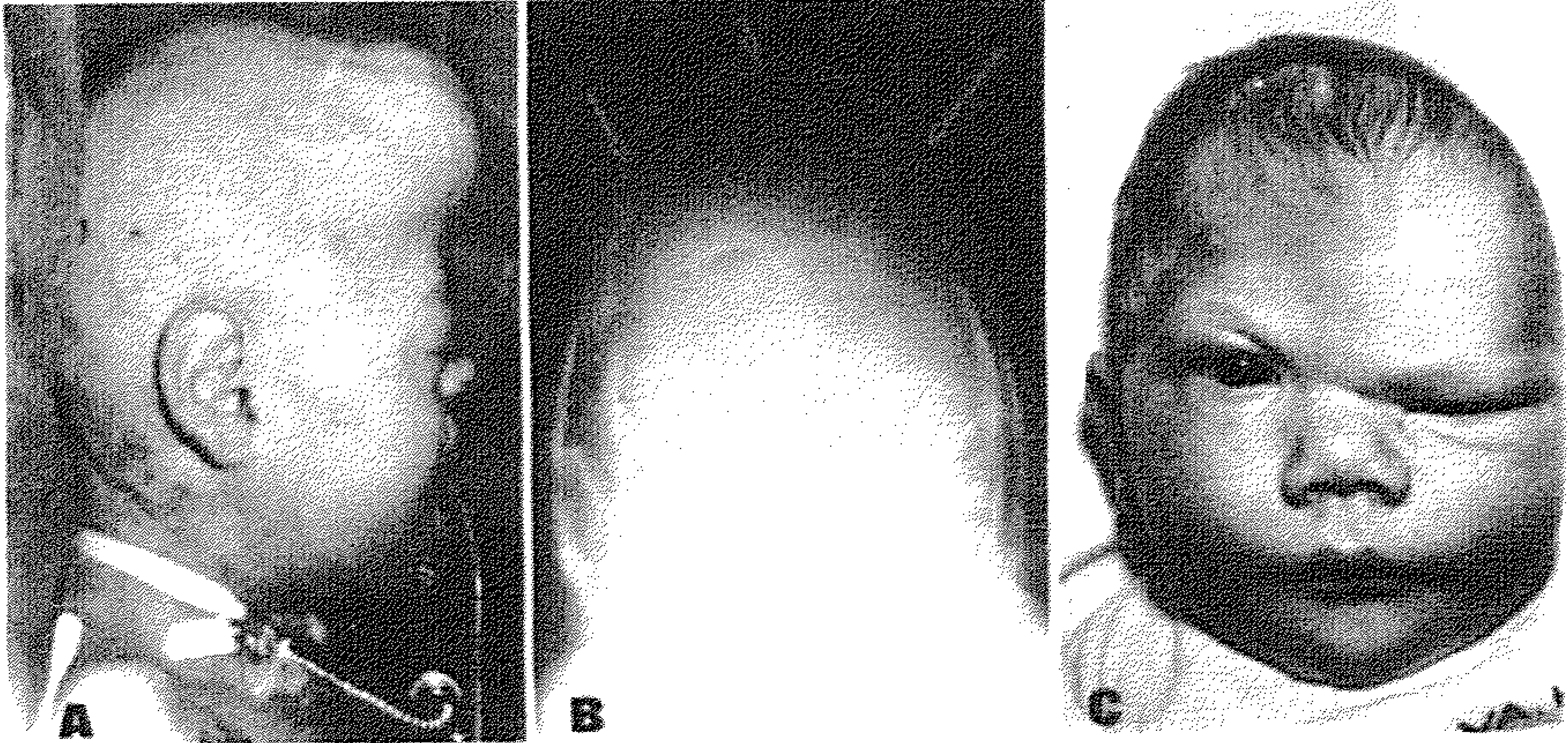


الشكل 7.8: **A**. طفل مع غياب الدماغ. تفشل الثنيات العصبية القحفية في الارتفاع والالتحام، تاركة الثقوب العصبية القحفية مفتوحة. ولا يتشكل القحف أبداً ويتنكس النسيج الدماغي. **B**. مصاب بقيلة سحائية، وهو شذوذ شائع آخر كثيراً ما يمكن إصلاحه بنجاح.

التحامُ عظامِ الجمْجُمَةِ والقَزامَةُ Craniosynostosis and Dwarfism

ينجم الصنف الهام الآخر من العيوب الجمجمية عن الانغلاق المبتسر (الباكر) لواحد أو أكثر من الدروز. وتعرف هذه العيوب بالإجمال **بالتحام عظام الجمجمة** والتي تحدث بنسبة 1 من كل 2500 ولادة، وتمثل نموذجاً لأكثر من مئة متلازمة وراثية. ويعتمد شكل الجمجمة على الدروز التي التحمت باكراً. فالالتحام الباكر للدرز السهمي (57% من الحالات) يؤدي إلى التمدد الجبهي والقذالي. ويصبح الرأس طويلاً وضيقاً (**الرأسي الزورقي**) (الشكل A 8.8). وأما الانغلاق الباكر للدرز الإكليلي (التاجي) فإنه يسبب حدوث جمجمة

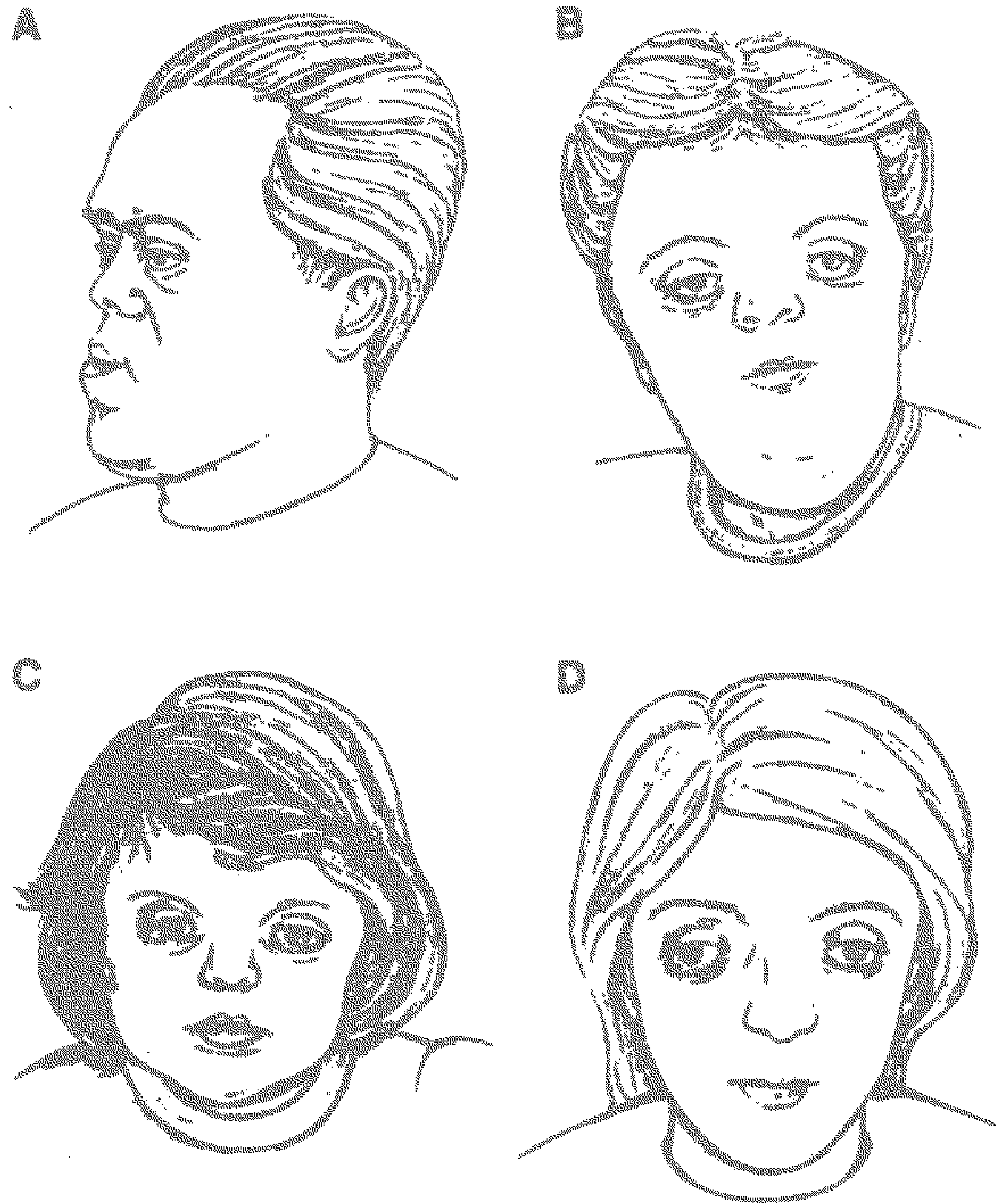
قصيرة وعالية أو **الجمجمة البُرْجِيَّة** (الشكل 8.8 B). ويؤدي انغلاق الدرزين الإكليلي واللامي في جهة واحدة إلى التحام جمجمي باكر غير متناظر ويسمى **وارب الرأس** أو انحراف الرأس (الشكل 8.8 C). وأما انتظام انغلاق الدروز فيرتبط بإفراز أشكالٍ إسوية ومتفاوتة من عوامل النمو الاستحالية البيتائية (TGF-ß).



الشكل 8.8: **A**. طفل برأس زورقي ناجم عن انغلاق باكر في الدرز السهمي. لاحظ تبارز القسمين الجبهي والقذالي. **B**. صورة شعاعية لطفل مصاب بتسنم الرأس **acrocephalia** ناجم عن انغلاق باكر في الدرز الإكليلي. **C**. طفل مصاب بحالة وارب الرأس **plagiocephalic** ناجمة عن انغلاق باكر في الدرزين الإكليلي واللامي في جهة واحدة من الجمجمة (انظر الدروز في الشكل 4.8).

إنَّ أحد الإنجازات المثيرة في البيولوجيا الجزيئية والوراثيات هو اكتشاف دور **عوامل النمو الأرومية الليفية** (FGFs)، **ومستقبلات عامل النمو الأرومي الليفي** (FGFRs) في حالات خلل التنسج الهيكلي. وهي تنظم مع بعضها الحوادث الخلوية بما في ذلك التكاثر والتمايز والهجرة. ويتم تواسط الإشعارات بالمستقبلات وهي مستقبلات كيناز التيروزين عبر الغشاء, ولكل منها ثلاثة ميادين غلوبولينية مناعية خارج الخلايا، قطعة عبر الغشاء وميدان كيناز التيروزين الهيولي. ويتشارك **FGFR-1** و**FGFR-2** في التعبير في المنطقتين قبل العظم وقبل الغضروف، بما في ذلك التراكيب القحفية الوجهية. بينما يعبر **FGFR-3** في صفائح النمو الغضروفي في العظام الطويلة. وعموماً، يزيد عامل FGFR-2 من التكاثر، ويحرض FGFR-1 على التمايز المولد للعظم، وأما دور FGFR-3 فغير واضح لكن تعبيره يزداد في

المنطقة القذالية. وإنّ طفرات هذه المستقبلات والتــــي كثيراً ما تشمل استبدال حمض أمينـــي واحد فقط قد ربطت بأنماط نوعية من **التحام الجمجمة** (FGFR-2, FGFR-1) وأشكال متعددة من **القزامات** (FGFR-3) (الشكل 9.8 والجدول 1.8، الصفحة 214). وبالإضافة إلى هذه الجينات فإنّ طفرات عامل الانتساخ MSX2 وهو منظم نمو العظم الجداري تسبب حدوث **نمط بوسطن** من الالتحام الجمجمي الرأسي والذي يمكن أن يصيب عدداً من العظام والدروز. وإنّ الجين TWIST يرمز للبروتين الرابط للدنا (DNA) ويقوم بدورٍ في تنظيم التكاثر. وتؤدي الطفرات في هذا الجين إلى التكاثر والتمايز الباكر في الدرز الإكليلي مسبباً التحام الجمجمة.

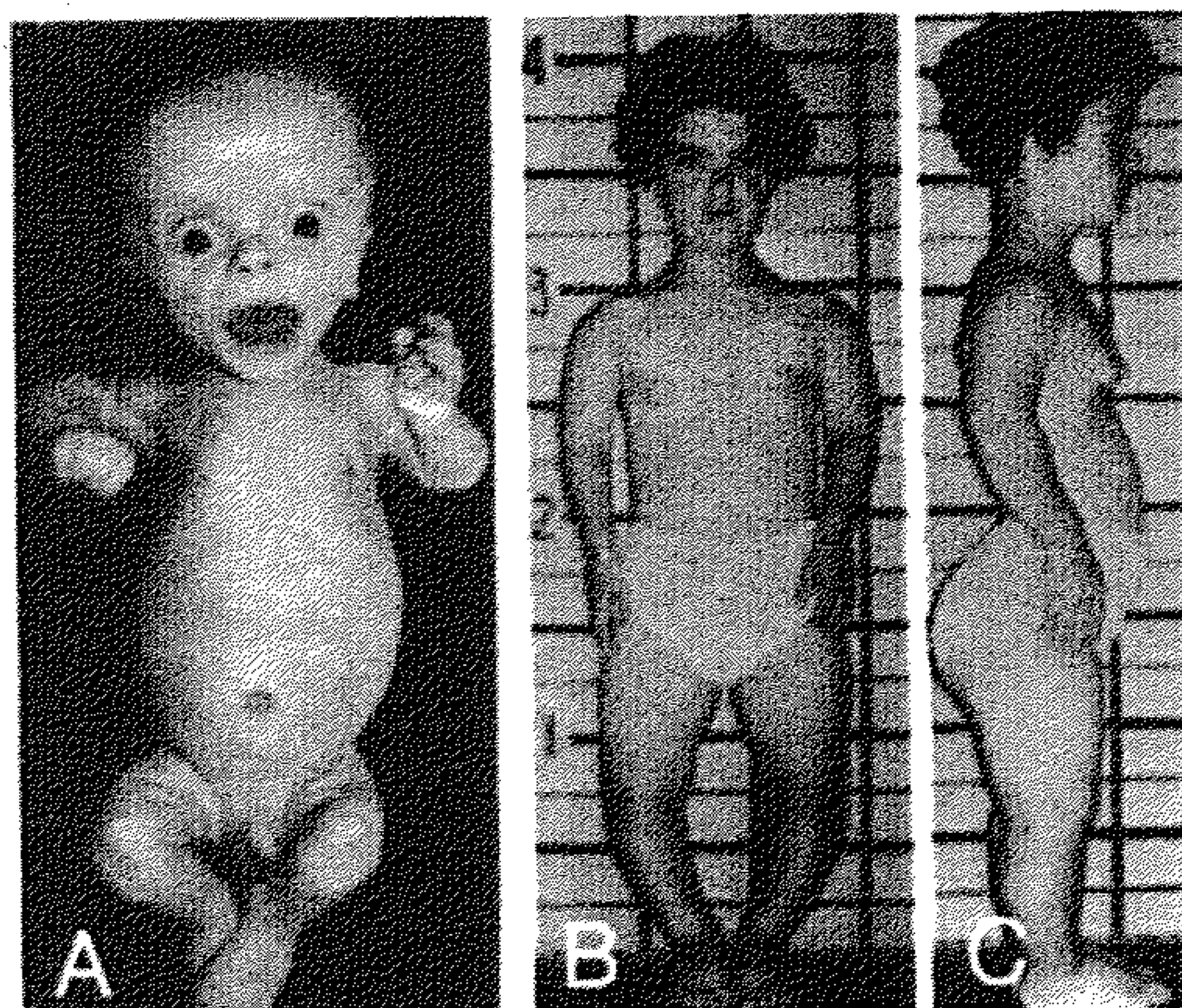


الشكل 9.8: وجوه أطفال مصابين بانعدام التنسج الغضروفي وأنماط مختلفة من التحام الجمجمة. **A**. انعدام التنسج الغضروفي **B**. متلازمة أبِرْت **C**. متلازمة بفايفر **D**. متلازمة كروزون مع نقص تطور المنطقة المتوسطة من الوجه والنموذج A شائع في جميع الأشخاص المصابين بهذه المتلازمات.

الجدول 1.8: الجينات المصاحبة للعيوب الهيكلية

الجين	الصبغي	الشذوذ	النمط الوراثي الظاهري
FGFR-1	8p12	متلازمة بفايفر	التحام عظام القحف، وأصابع القدم ضخمة وواسعة مع ضخامة الإبهام، والجمجمة بشكل ورقة البرسيم، ونقص تطور الوجه.
FGFR-2	10q26	متلازمة بفايفر	كالسابق.
		متلازمة أبرت	التحام عظام القحف ونقص تطور الوجه، والتصاق الأصابع المتناظر في اليدين والقدمين.
		متلازمة جاكسون ويس	التحام عظام القحف، ونقص تطور الوجه وشذوذات القدم ولا تصاب الكفان عادة.
		ارتفاع متلازمة كروزون	التحام عظام القحف ونقص تطور الوجه دون عيوب في القدمين والكفين.
FGFR-3	4p16	انعدام التنسج الغضروفي	قزامة الطرف القصير، ونقص تطور الوجه.
		نقص التنسج المميت نمط I	قصر الفخذين وانحناؤهما / جمجمة كورقة البرسيم أو دونها
		نقص التنسج المميت نمط II	فخذان طويلان نسبياً، وجمجمة كورقة البرسيم (شديدة)
		نقص التنسج الغضروفي	شكل أخف من انعدام التنسج، والشكل القحفي الوجهي طبيعي.
MSX2	5q35	التحام عظام القحف بنموذج بوسطن	التحام عظام القحف.
TWIST	7p21	متلازمة ساتر- شوتزن	التحام عظام القحف، ونقص تنسج منتصف الوجه وانشقاق الحنك وشذوات فقرية وشذوذات الكف والقدم.
HOXA13		متلازمة الكف- القدم - المناسل	أصابع قصيرة وصغيرة ورحم منقسمة، ومَبال تحتانـــي
HOXD13	2q31	ارتفاق الأصابع وتعددها	أصابع متعددة وملتحمة.

إنَّ **الوَدانةَ** **achondroplasia (ACH)** وهي أكثر أشكال القزامات شيوعاً (26000/1 من الولادات الحية)، تصيب مبدئياً العظام الطويلة. وتضم العيوب الهيكلية الأخرى: جمجمة كبيرة مع صِغَر وسط الوجه والأصابع القصيرة ومع زيادة انحناء العمود الشوكي (الشكل 10.8). وتورث الودانة (عدم تنسج الغضاريف) (ACH) بصفة جسدية سائدة، وتظهر 80% من الحالات بشكل إفرادي. وإنَّ **خلل التنسج المميت** وهو الشكل الأشيع من القزامات عند الولدان (20000/1 من الولادات الحية)، ويوجد منه نمطان ويورث كلاهما بصفة جسدية سائدة. ويتصف النمط الأول بفخذين قصيرين ومنحنيين مع جمجمة بشكل ورقة البرسيم أو بدونها. وأما النمط الثاني فيكون فيه الفخذان مستقيمين وطويلين نسبياً مع جمجمة تشبه بشدة ورقة البرسيم ناجمة عن التحام الدروز (الشكل 11.8). وأما نقص تنسج الغضاريف فهو شكل آخر من القزامة ويورث بصفة جسدية سائدة، ويبدو أنه شكل أخف من نمط الودانة ACH. توجد في جميع هذه الأشكال من نقص التنسج الهيكلي عموماً طفرات في FGFR-3 تسبب سوء تشكل العظم الغضروفي الداخلي ولذلك يتأثر سلباً نمو العظام الطويلة وقاعدة الجمجمة.

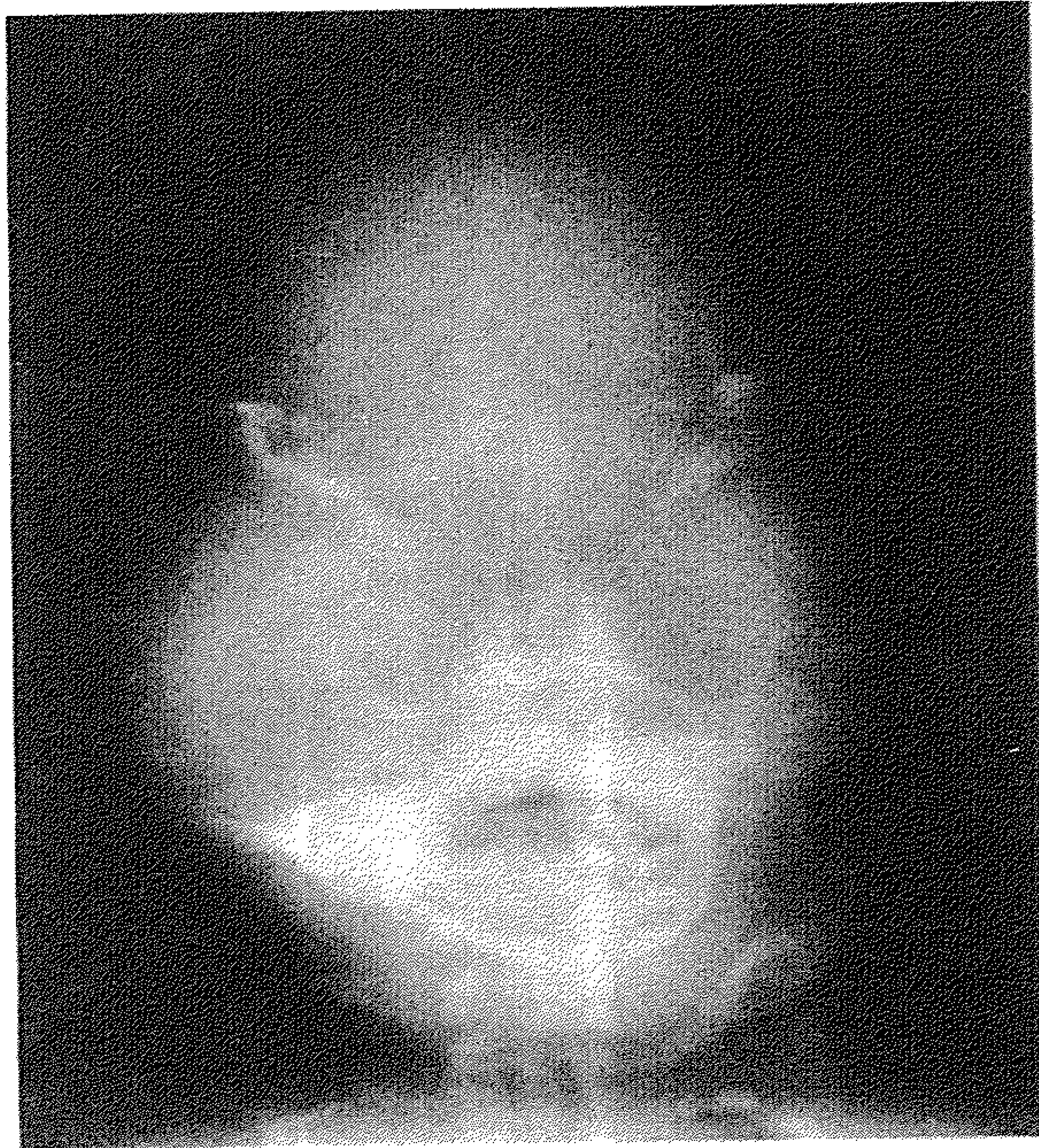


الشكل 10.8: **A**. طفل بعمر 3 أشهر مصاب بانعدام تنسج الغضاريف. لاحظ الرأس الكبير وقصر الأطراف وتبارز البطن. **B** و**C**. انعدام تنسج الغضاريف لدى أنثى عمرها 15 سنة، لاحظ القزامة بنمط قصر الأطراف وتبدو الأطراف أقصر من الجذع وعلى نحو غير متناسب معه. والأطراف منحنية. وهناك زيادة في قَعَس العمود القطني (أي انحناء الظهر للأمام)، والوجه صغير بالنسبة للرأس.

ضخامةُ النهايات (عرطلة) Acromegaly تنجم عن فرط نشاط الغدة النخامية الخلقي وزيادة إنتاج هرمون النمو. ويتصف بضخامة غير متناسبة في الوجه واليدين والقدمين. وقد يسبب أحياناً نمواً زائداً ومتناظراً وعملقة.

صِغَرُ الدماغ microcephaly

هي حالة شاذة عادة يفشل فيها نمو الدماغ وتفشل الجمجمة في النمو كذلك. ويكون كثير من صغار الرأس من الأطفال متخلفين عقلياً.



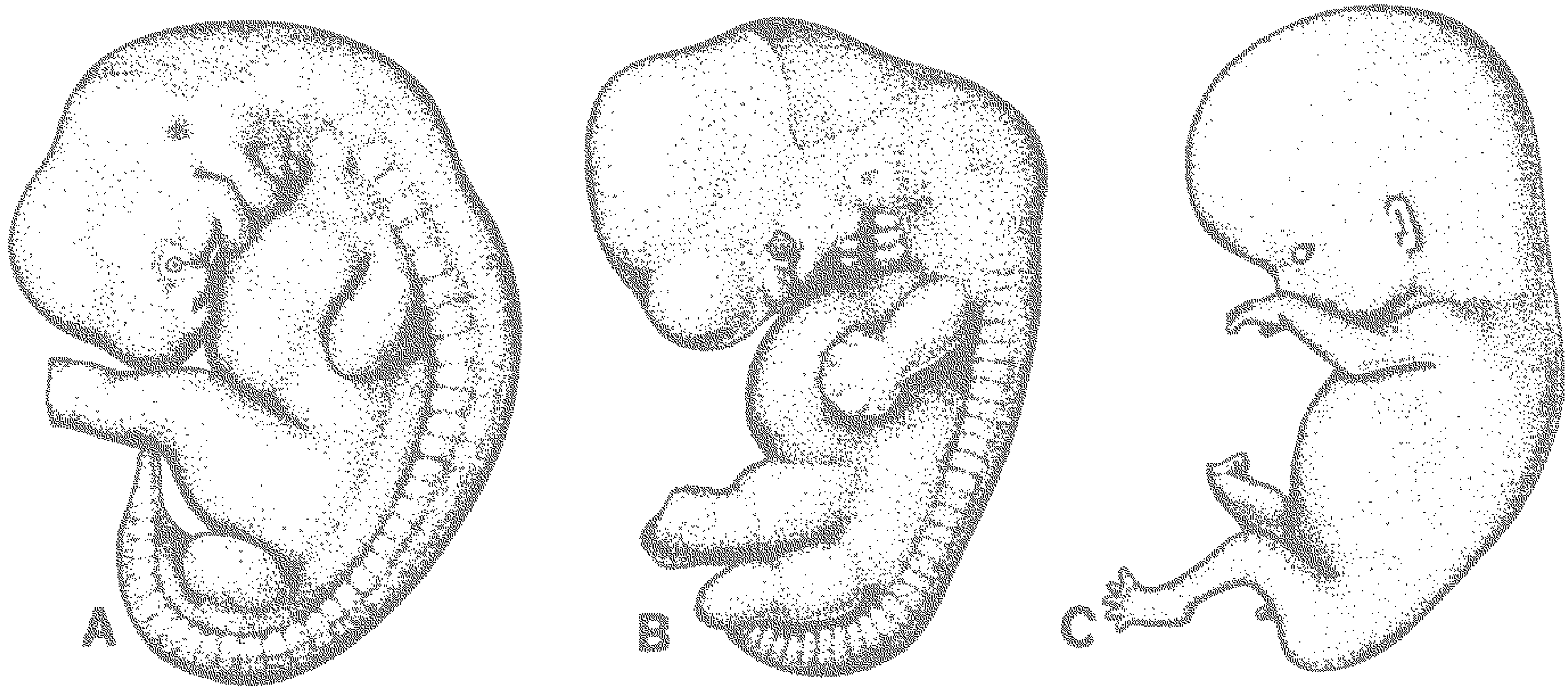
الشكل 11.8: صورة شعاعية لمريض ذي جمجمة بشكل ورقة البرسيم، وهو نموذجي في حالة القزامة المميتة من النمط II. ويرجع شكل الجمجمة إلى النمو الشاذ لقاعدة القحف نتيجة طفرة في FGFR-3 يتلوها التحام عظام القحف. وتصاب الدروز السهمية والإكليلية واللامية عموماً.

الأطرافُ Limbs

نُمُوِّ الأطرافِ وتَطَوُّرِها LIMB GROWTH AND DEVELOPMENT

تصبح براعم الأطراف في نهاية الأسبوع الرابع من التطور مرئية كجيوب خارجية من

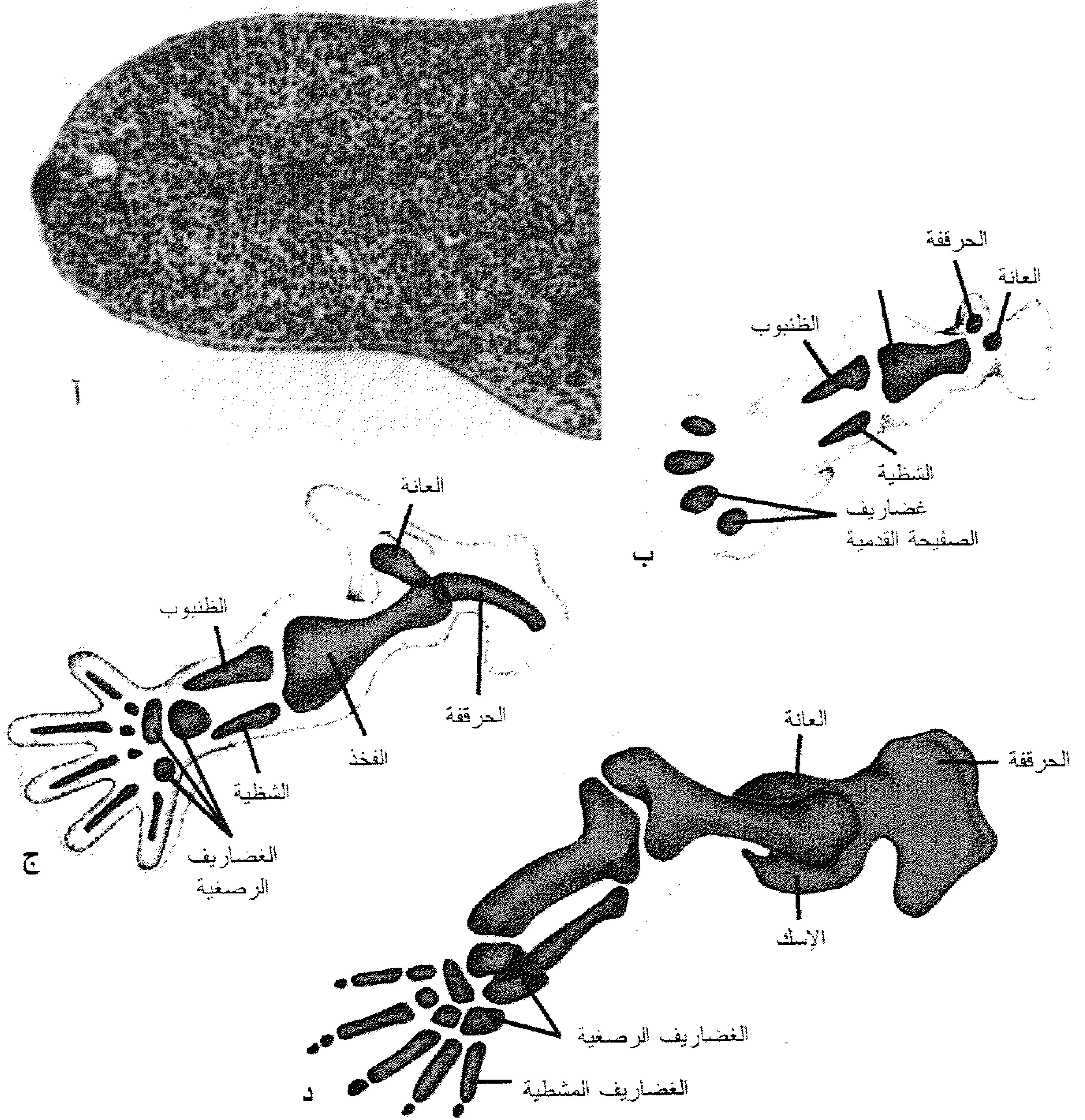
جدار الجسم البطنـــي الوحشي (الشكل 12.8 A). وتتألف مبدئياً من لب لحمي متوسط مشتق من الطبقة الجسدية من الأديم المتوسط للصفيحة الجانبية والذي سيشكل العظام والنسيج الضام للطرف، وهي مغطاة بطبقة من الأديم الظاهر المكعبـــي. ويتثخن الأديم الظاهر على الحافة القاصية من الطرف ويشكل **الحيد الأديمي الظاهر الذروي** (AER) (الشكل 13.8آ)، ولهذا الحيد تأثير محرض على الأديم المتوسط المجاور ويجعله كجمهرة من الخلايا غير المتمايزة والسريعة التكاثر، وهي المنطقة المتطورة. تبدأ الخلايا الأكثر بعداً عن تأثير الحيد الأديمي الظاهر القمي (AER) بالتمايز إلى غضاريف وعضلات مع نمو الطرف. وبهذا الأسلوب يترقى تطور الطرف من المنطقة الدانية إلى القاصية.



الشكل 12.8: تطور براعم الأطراف في جنين بشري. **A**. في 5 أسابيع **B**. في 6 اسابيع **C**. في 8 أسابيع. إنّ براعم الأطراف الخلفية أقل تطوراً من البراعم الأمامية.

وتصبح الأجزاء الانتهائية من البراعم الطرفية في الجنين بعمر 6 أسابيع مسطحة لتشكل **الصفيحتين الكفيتين والصفيحتين القدميتين** وتنفصل عن القطعة الدانية بانكماش دائري (الشكل 12.8 B). ثم يظهر انكماش ثانٍ يُفرِّق القسم الدانـــي إلى جزئين، ويمكن تمييز الأقسام الرئيسية للأطراف (الشكل 12.8 C). وتتشكل أصابع اليدين والقدمين عندما يحدث موت الخلية في الحيد الأديمي الظاهر القمي (AER) الذي يفصل الحيد إلى خمسة أقسام (الشكل 14.8 A)، ويعتمد التشكل المتطور للأصابع على استمرار نموها الخارجي تحت تأثير القطع الخمسة من الأديم الظاهر للحيد، وعلى كثافة اللحمة المتوسطة لتشكيل الشعاع

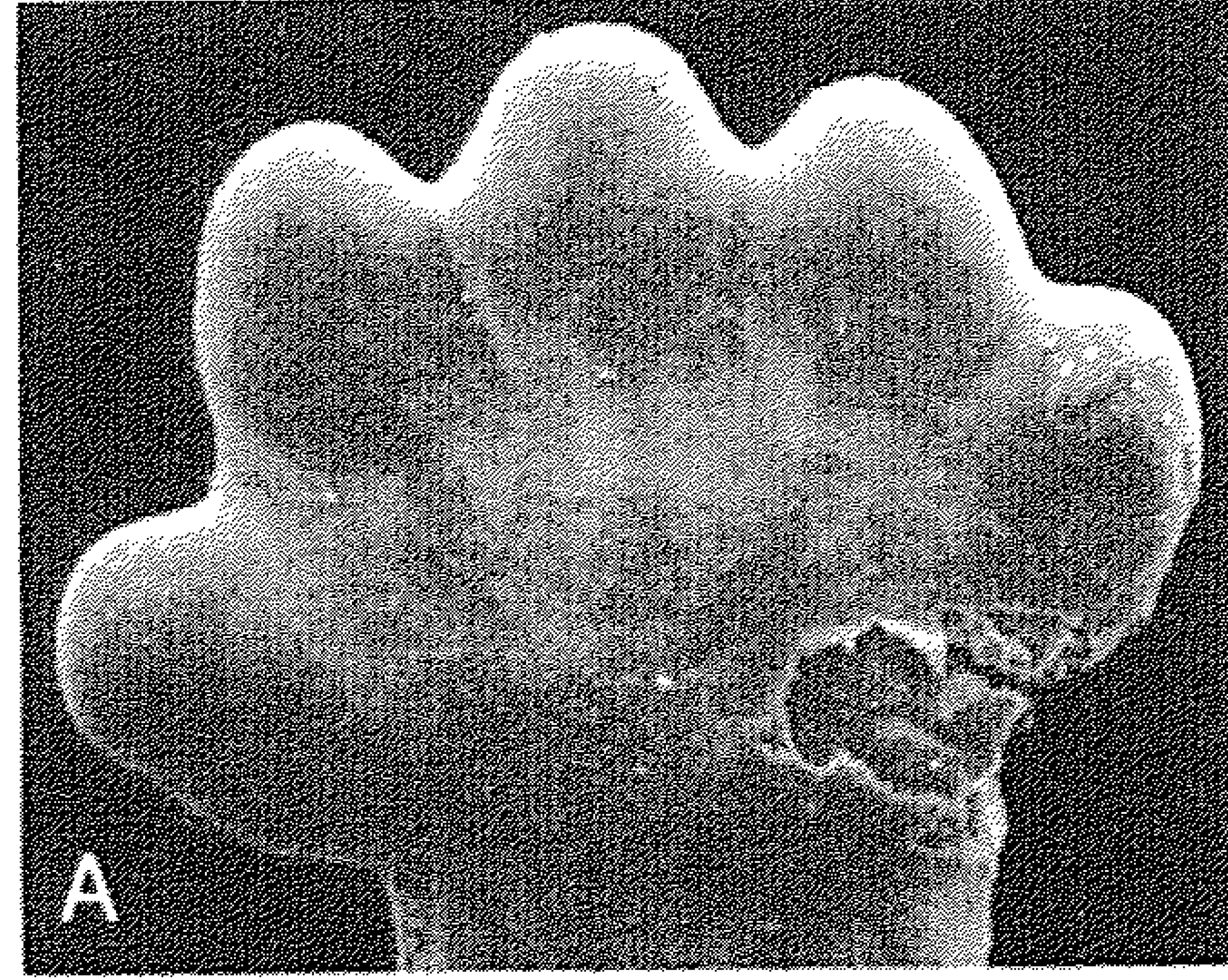
الأصبعي الغضروفي، وموت النسيج المتداخل بين الشعاعات (الشكل 14.8 B وC).

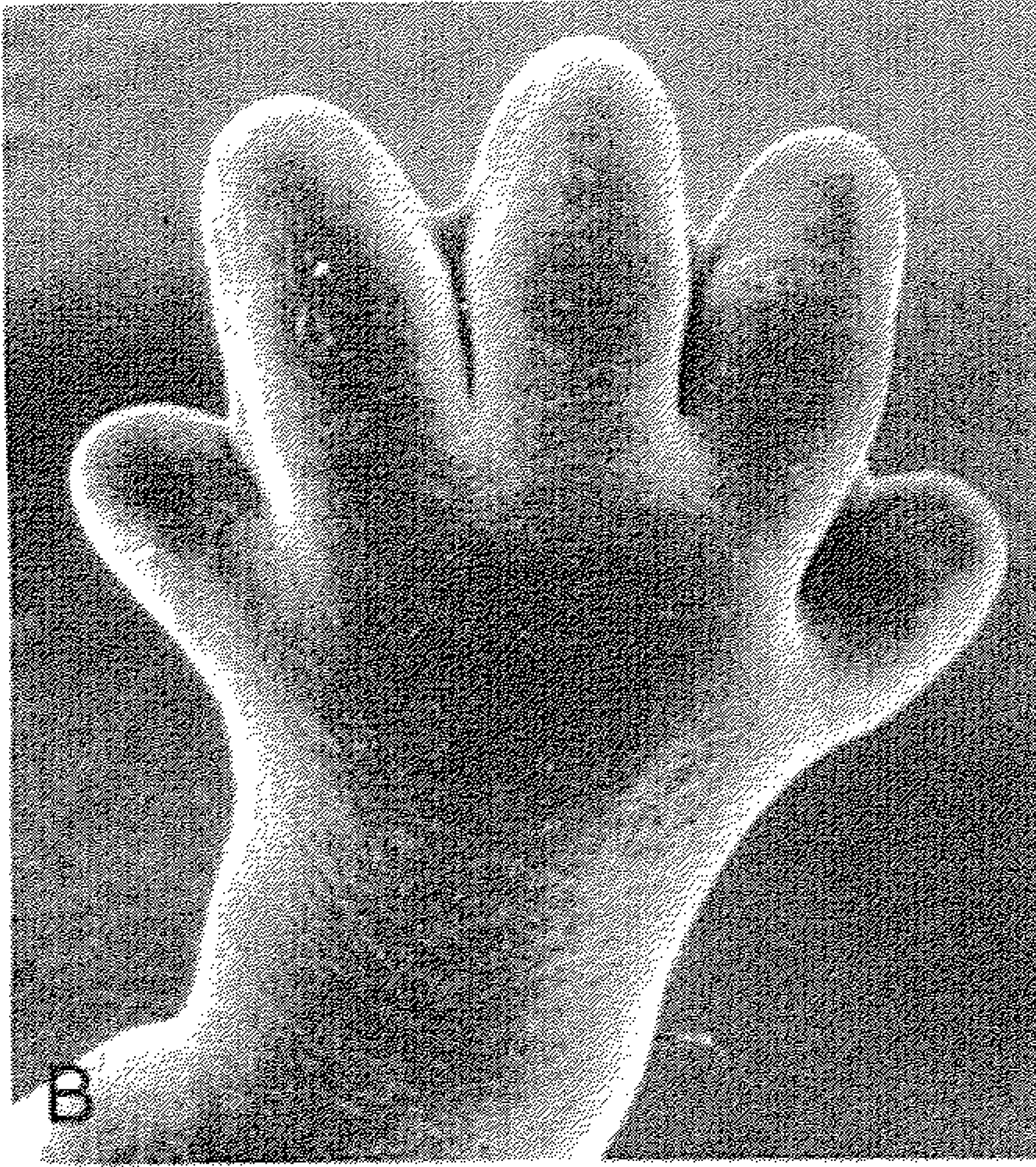


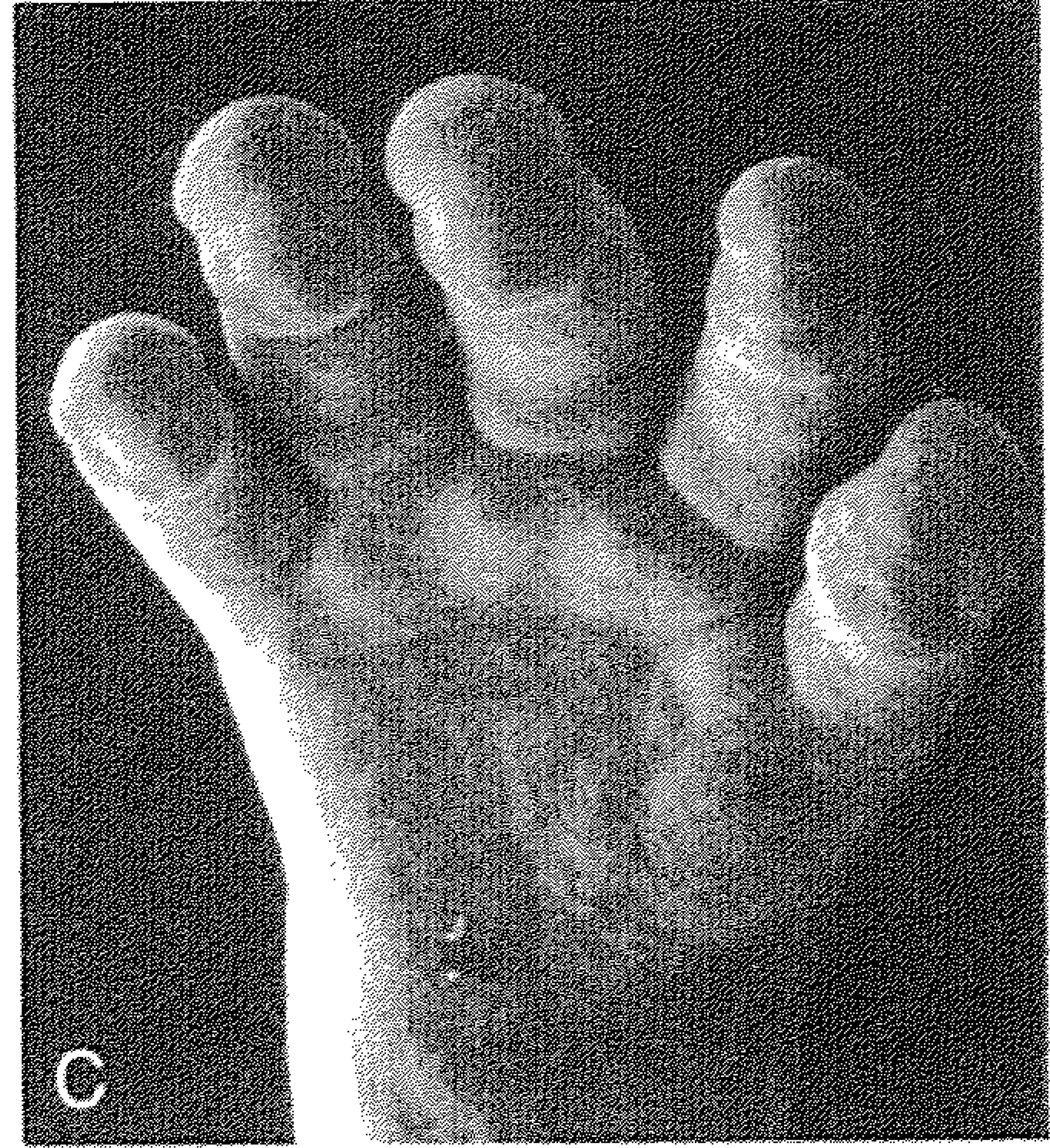
الشكل 13.8: آ. مقطع طولانـــي عبر برعم طرفي في جنين الفأر يظهر اللب من اللحمة المتوسطة مغطاة بطبقة من الأديم الظاهر والذي يتثخن في نهاية الحافة القاصية من الطرف لتشكيل الحيد الأديمي الظاهري القمي AER. ويحدث ذلك عند البشر أثناء الأسبوع الخامس من التطور. **ب**. الطرف السفلي لجنين في بواكير الأسبوع السادس مظهراً نماذج الغضاريف الهيالينية (الزجاجية) الأولى. ج و**د**. مجموعة تامة للنماذج الغضروفية في نهاية الأسبوع السادس وبداية الأسبوع الثامن على التوالي.

يتشابه تطور الأطراف العلوية والسفلية باستثناء تأخر التكَوُّن المورفولوجي في الأطراف السفلية تقريباً يوماً أو يومين بعد الأطراف العلوية. وأثناء الأسبوع السابع من الحمل تدور

الأطراف باتجاه متعاكس. فالطرف العلوي يدور 90 درجة وحشياً حيث تتوضع العضلات الباسطة في السطح الجانبـــي الخلفي ويتوضع الإبهامان وحشياً. وأما الطرف السفلي فيدور 90 درجة تقريباً إنسياً موضعاً العضلات الباسطة على السطح الأمامي والأصبعين الكبيرين في الإنسي.



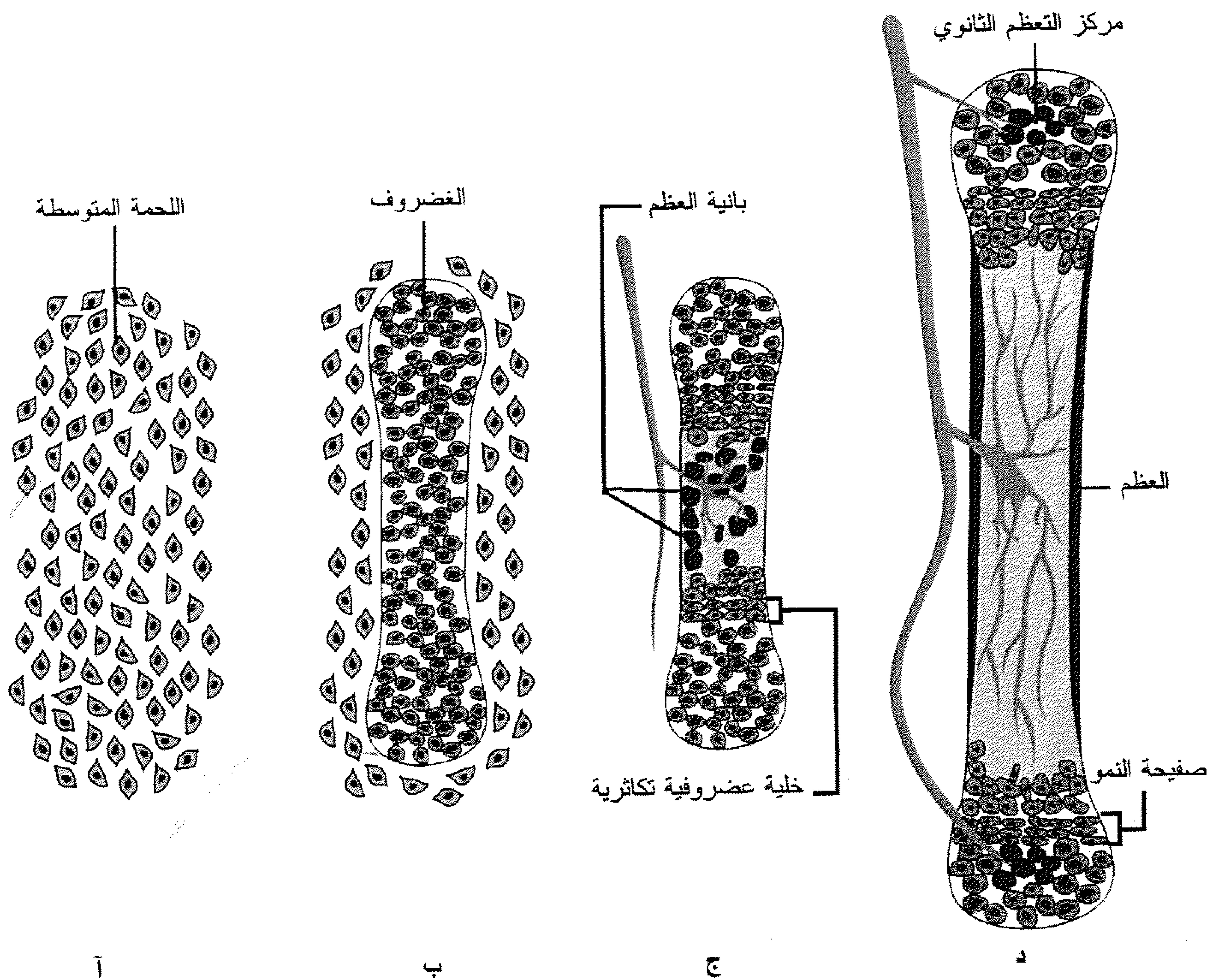




الشكل 14.8: صور مجهرية إلكترونية تفرسية لأيدي بشرية **A**: في اليوم 48. موت الخلية في الحيد الأديمي الظاهر القمي محدثاً حيداً معزولاً لكل أصبع **B**: يحدث في اليوم 51 موت الخلية في الحيز بين الأصابع انفصال الأصابع. **C**: يحدث في اليوم 56 انفصال الأصابع كاملاً وتحدث وسائد الأصبع نماذج تخليقية من بصمات الأصابع.

وفي حين يتوطد الشكل الخارجي تبدأ اللحمة المتوسطة في البراعم بالتكثف ثم تتمايز هذه الخلايا إلى خلايا غضروفية (الشكل 13.8). وفي الأسبوع السادس من التطور يتشكل أول

نموذج غضروفي زجاجي من هذه الخلايا الغضروفية مفصحاً عن مكان العظام في الأطراف (الشكل 13.8 و15.8). وتتشكل المفاصل في **التكثف الغضروفي** عندما يتوقف التكون الغضروفي ويتحرض المفصل في منطقته البينية. فتزداد الخلايا في هذه المنطقة عدداً وكثافة ثم يتشكل الجوف المفصلي بموت الخلية. وتتمايز الخلايا المحيطة بالمفصل إلى المحفظة المفصلية. وإنَّ العوامل التـــي تنظم التوضيع المفصلي غير واضحة ولكن يبدو أنَّ الجزيء المفرز WNT14 يمثل الإشعارة التحريضية.



الشكل 15.8: تَشَكُّل العظم الغضروفي الداخلي. آ. تبدأ خلايا لُحْمِيَّة متوسطية بالتكثف والتمايز إلى خلايا غضروفية. **ب**. تشكل خلايا غضروفية النموذج العظمي للعظم الاستباقي التصميم. **ج ود**. تغزو أوعية دموية مركز النموذج الغضروفي آتيةً بالأرومات العظمية (الخلايا السوداء) ومقيدة تكاثر الخلايا الغضروفية في النهايات العظمية (المشاش). وتتطور الخلايا الغضروفية الموجودة باتجاه الجانب الجدلي (جسم العظم) باتجاه التضخم والاستماتة حيث تقوم بَمَعْدَنَة المطْرِس Matrix المحيط. وترتبط الأرومات العظمية بالمطرس المتمعدن وتشكل المطرس العظمي. ثم تتشكل بعد ذلك مراكز تعظم ثانوية عندما تغزو الأوعية الدموية المشاش. ثم تحافظ العظام على نموها بتكاثر الخلايا الغضروفية في صفائح النمو (D).

يبدأ تكلس عظام الأطراف (التكلسي الغضروفي الداخلي) في نهاية الفترة الجنينية، وتوجد مراكز التعظم الأولية في جميع العظام الطويلة للأطراف في الأسبوع 12 من التطور. ومن المركز الأولي الموجود في قصبة العظم يمتد التعظم الغضروفي الداخلي باتجاه نهايات النموذج الغضروفي (الشكل 15.8).

عادةً ما يكون جسم العظم متعظماً تماماً عند الولادة، وتبقى النهايتان (المشاشتان) غضروفيتين. ثم تنشأ بعد ذلك بقليل، مراكز تعظم ضمن المشاش. وتبقى صفيحة غضروفية مؤقتاً بين مراكز التعظم في قصبة العظم ومشاشته. وهذه الصفيحة هي الصفيحة المشاشية وتقوم بدور هام في النمو الطولي للعظام. ويستمر التعظم الغضروفي الداخلي في كلا جانبي الصفيحة (الشكل 15.8). وعندما يكتسب العظم طوله الكامل تختفي الصفيحة المشاشية وتتصل الوحدة المشاشية مع قصبة العظم.

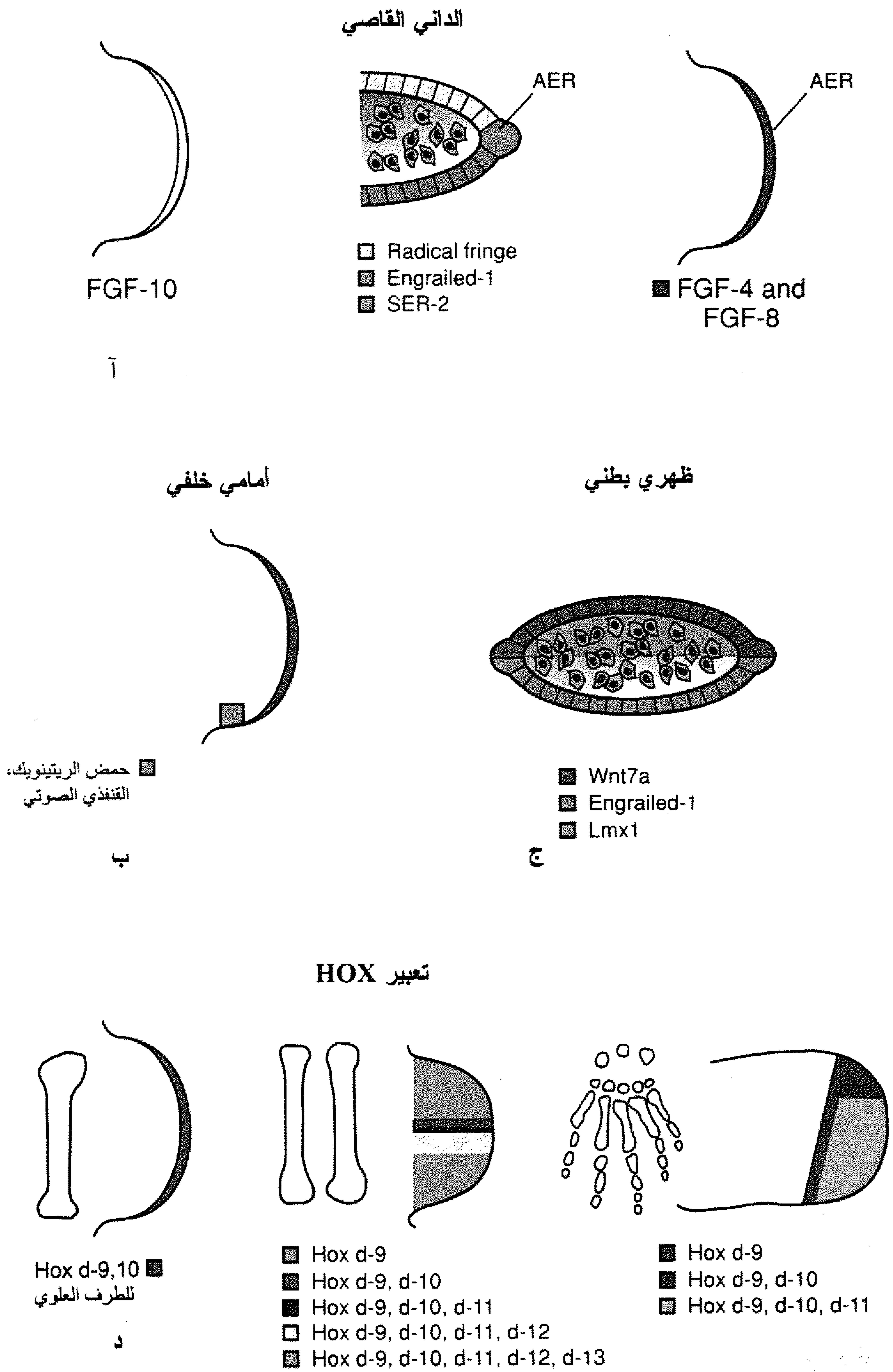
وتوجد صفيحة مشاشية في كل نهاية في العظام الطويلة، ولكن في العظام الأصغر كالسلاميات فإنها توجد في نهاية واحدة فقط. ويوجد مركز تعظم واحد أو أكثر مع مراكز تعظم ثانوية متعددة عادة في العظام غير النظامية كالفقرات.

التنظيمُ الجُزَيْئِيُّ لتطورِ الطَّرَفِ

MOLECULAR REGULATION OF LIMB DEVELOPMENT

ينتظم توضيع الأطراف على طول المحور الرأسي الذنبي في منطقة الخاصرتين الجنينية بتعبير expression **الجينات HOX** على طول هذا المحور. وإنَّ هذه **الجينات المتماثلة الميدان البروتيني الدناوي** يتم تعبيرها في النماذج المتراكبة من الرأس إلى الذنب (انظر الفصل 5) ويمتلك بعضها حدوداً رأسية أكبر من الأخرى. فمثلاً: الحدود الرأسية لتعبير HOXB8 في الحافة الرأسية للطرف الأمامي وإنَّ سوء التعبير في هذا الجين سيغير موضع هذه الأطراف.

وحالما يتعين التوضع على طول المحور الرأس الذنبي فيجب تنظيم النمو على طول المحاور الدانية القاصية والأمامية الخلفية والظهرية البطنية (الشكل 16.8). ويبدأ نمو الطرف بالاتجاه الخارجي أولاً وينطلق بفعل FGF-10 الذي يفرز بفعل الخلايا الأدمية المتوسطة للصفيحة الجانبية (الشكل 16.8آ).وحالما يبدأ النمو الخارجي يتم تعبير **البروتينات المورفولوجية**

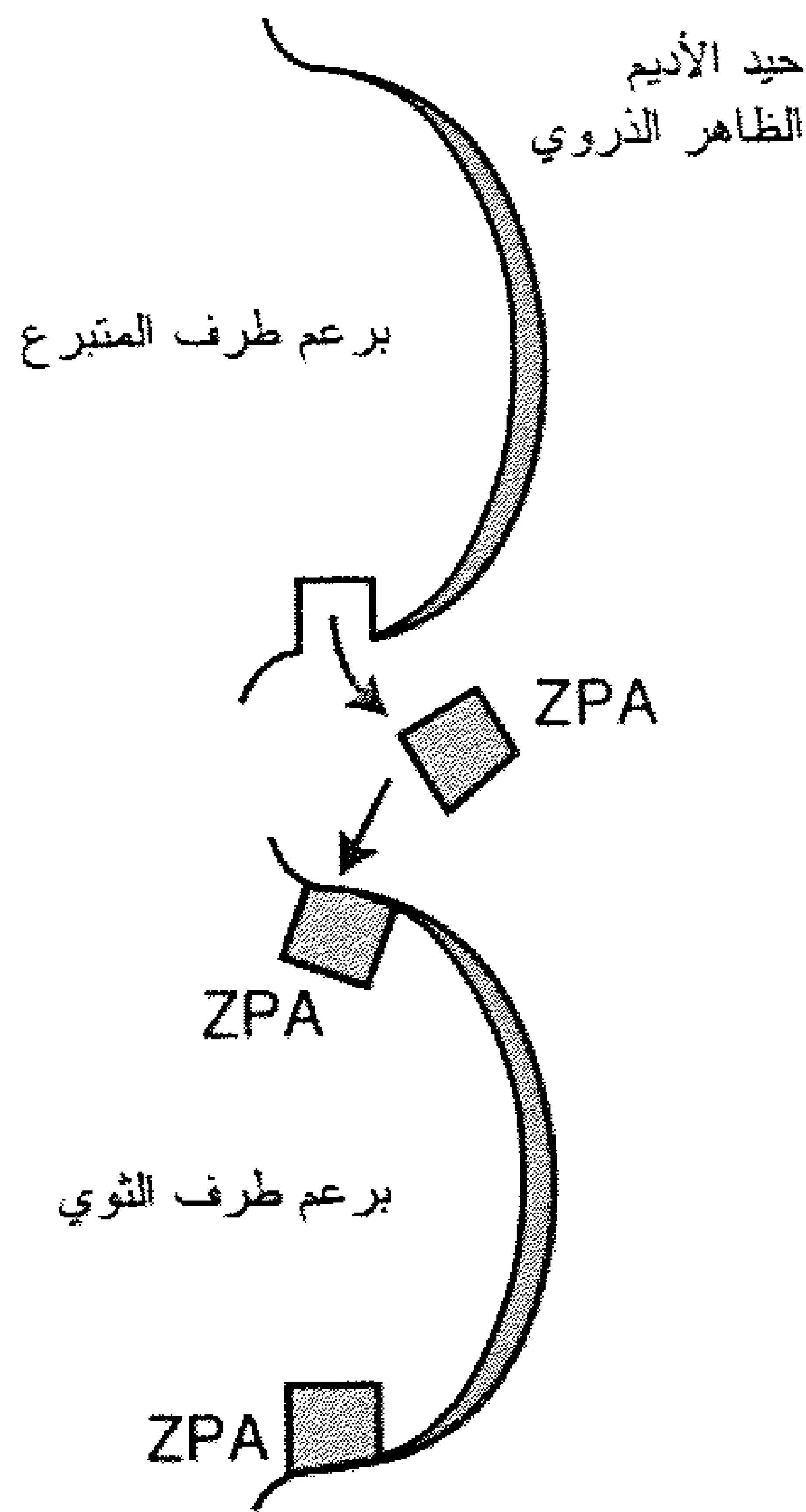


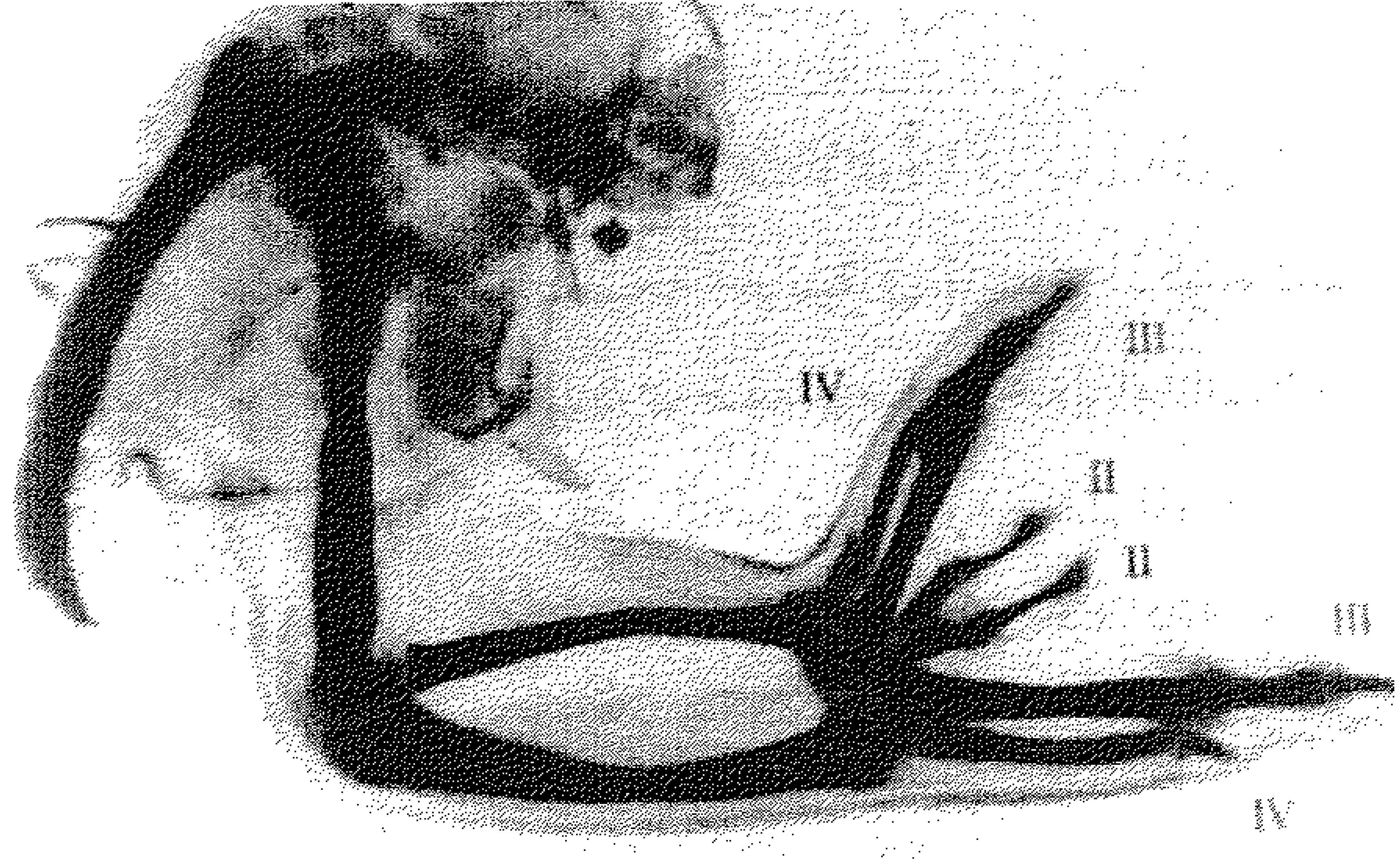
الداني القاصي
AER
AER
Radical fringe
Engrailed-1
SER-2
FGF-10
FGF-4 and FGF-8
آ
أمامي خلفي
ظهري بطني
حمض الريتينويك، القنفذي الصوتي
Wnt7a
Engrailed-1
Lmx1
ب
ج
تعبير HOX
Hox d-9,10 للطرف العلوي
Hox d-9
Hox d-9, d-10
Hox d-9, d-10, d-11
Hox d-9, d-10, d-11, d-12
Hox d-9, d-10, d-11, d-12, d-13
Hox d-9
Hox d-9, d-10
Hox d-9, d-10, d-11
د

المورفولوجية العظمية BMPs في الأديم الظاهر البطنـــي محرضاً تشكيل الحيد الأديمي الظاهري الذروي AER بوساطة الإشعارة عبر الجين MSX2 المتماثل الميدان البروتينـــي الدناوي DNA. وإنّ تعبير الهداب الجذري (مضاهئ هداب ذبابة الفاكهة) في النصف الظهري من الأديم الظاهري للطرف يقيد توضع الحيد الأديمي الظاهري الذروي AER في الذروة القاصية من الطرف. ويحرض هذا الجين تعبير البروتين المنشاري Ser-2 (مضاهئ البروتين المنشاري في ذبابة الفاكهة) في الحافة بين الخلايا التـــي تعبر عن الهداب الجذري وتلك التـــي لا تعبر عنه. إنه في هذه الحافة التـــي يكون فيها توطد الحيد الأديمي الظاهري الذروي AER. تتكون الحافة بذاتها بمساعدة تعبير Engrailed-1 في خلايا الأديم الظاهر البطنية حيث يكبت هذا الجين تعبير الهداب الجذري. وبعد توطد هذا الحيد فإنه يعبر بوساطة FGF-4 و FGF-8 اللذين يحافظان على منطقة التقدم، وسرعة تكاثر جمهرة خلايا اللُّحْمَة المتوسطة المجاورة للحيد (الشكل 16.8آ). ثم يتأثر النمو القاصي للطرف بعد ذلك بتكاثر الخلايا السريع تحت تأثير FGFs. ومع حدوث النمو فإنّ خلايا اللحمة المتوسطية في النهاية الدانية لمنطقة التقدم تصبح بعيدة عن الحيد وتأثيره وتبدأ بتباطؤ معدل الانقسام والتمايز.

الشكل 16.8: (الصفحة المقابلة - ص 222): تنظيم جزيئي لإطراز الطرف ونموه. آ. يبدأ النمو الطرفي الخارجي بوساطة FGF-10 الذي يُفرز بوساطة الأديم المتوسط للصفيحة الجانبية في المناطق المكونة للطرف. وعندما يبدأ النمو الخارجي يتحرض AER بوساطة BMPs ويتحدد بموضعه بوساطة جين الهداب الجذري الذي يتم التعبير عنه في الأديم الظاهر الظهري. ويحرض هذا التحريض التعبيري بدوره ذلك الموجود داخل الخلايا وهو SER2 ومهمته تشكيل حيد الأديم الظاهر الذروي AER. وبعد توطيد الحيد فإنه يعبر عن FGF-4 و FGF-8 للمحافظة على منطقة التقدم، وهي خلايا اللُّحمة المتوسطة التـــي تتكاثر بسرعة وتجاور الحيد. **ب**. تجري السيطرة على الإطراز patterning الأمامي الخلفي للطرف خلايا في منطقة النشاط الاستقطابـــي ZPA في الحافة الخلفية. وتنتج هذه الخلايا حمض الريتينويك (الفيتامين A) والذي يطلق تعبير القنفذ الصوتـــي منظماً الإطراز. ج. يُوجّه محور الطرف الظهري البطنـــي بوساطة WNT7a والذي يعبر عنه في منطقة الأديم الظاهر الظهرية. ويحرض هذا الجين تعبير عامل الانتساخ LMX1 في اللحمة المتوسطة الظهرية مخصصاً هذه الخلايا بالمنطقة الظهرية. **د**. يُنظم نمط العظم وشكله بجين هوكس HOX والذي يتحدد تعبيره بوساطة تعبير تشاركي من WNT7a, FGFs, SHH. وإنّ عناقيد هوكسا HOXA وهوكسد HOXD هي المحددات الأولية لمورفولوجيا العظم.

ينظّم نموذج الطرف على المحور الأمامي الخلفي بوساطة **منطقة النشاط الاستقطابـــي** (ZPA)، وهي مجموعة خلايا متجمعة كالعنقود في الحافة الخلفية من الطرف قرب الخاصرة (الشكل 16.8ب). وتنتج هذه الخلايا حمض الريتينويك (الفيتامين A) الذي يطلق تعبير ***القنفذ الصوتـــي SHH*** وهو العامل الذي يُفرز لتنظيم المحور الأمامي الخلفي. وهكذا تظهر الأصابع في الاتجاه المناسب والإبهام على الجانب الشعاعي (الأمامي) ومع نمو الطرف تتحرك **منطقة النشاط الاستقطابـــي ZPA** بالاتجاه القاصي لتبقى دانية من الحافة الخلفية للحيد الأديمي الظاهري الذروي AER. وإن خلل تعبير حمض الريتينويك أو *SHH* في الهامش الأمامي للطرف الذي يحتوي طبيعياً على تعبير منطقة النشاط الاستقطابـــي ZPA في الحافة الخلفية يؤدي إلى صورة مرآتية مضاعفة لتراكيب الطرف (الشكل 17.8).





الشكل 17.8: إجراء مختبري لزرع منطقة جديدة من النشاط الاستقطابـــي ZPA من برعم طرفي لآخر وباستخدام أجنة الطيور. والنتيجة إنتاج طرف مع تضاعف مرآتـــي للأصابع (ويظهر الفحص ثلاثة أصابع بأرقام IV, III, II). مما يدل على دور ZPA في تنظيم الإطراز الأمامي الخلفي للطرف. وإنّ البروتين القنفذي الصوتـــي هو الجزيء الذي يفرز من ZPA والمسؤول عن هذا التنظيم.

وينظم المحور الظهري البطنـــي أيضاً بوساطة BMPs في الأديم الظاهري البطنـــي

والتـــي تحرض تعبير عامل الانتساخ EN1. ويكبتُ هذا العامل EN1 بدوره تعبيرَ *WNT7a* في الأديم الظاهر الطرفي الظهري. *WNT7a* وهو عامل يفرز ليحرض *LMX1* وهو عامل انتساخ على ميدان مثلي، في اللحمة المتوسطة الظهرية (الشكل 16.8 ج) وإنَّ *LMX1* الذي يخصص الخلايا لتكون ظهرية، موطداً بذلك المكونات الظهرية البطنية. ويحافظ العامل *WNT7a* على تعبير *SHH* في منطقة النشاط الاستقطابـــي ZPA ولذلك يؤثر على نحو غير مباشر على النموذج الأمامي الخلفي أيضاً. ويرتبط هذا الجينان صميمياً بطرق الإشعارات في ذبابة الفاكهة، وإنَّ هذه التآثرات محفوظة في الفقريات أيضاً. وفي الحقيقة فإنَّ جميع جينات تحقيق النموذج الطرفي لها عرى ارتجاعية (تلقيم راجع). وهكذا تقوم FGFs في منطقة الحيد الأديمي الظاهري الذروي AER بتنشيط *SHH* في منطقة النشاط الاستقطابـــي ZPA، في حين يحافظ العامل *WNT7a* على إشعارة *SHH*.

على الرغم من تعيين الجينات التـــي تحدد نموذج المحور الطرفي فإن ***جينات HOX*** تنظم أنماط عظام الأطراف وأشكالها (الشكل 15.8د). وهكذا فإنَّ تعبير الجين *HOX* والذي ينجم عن تعبير تشاركي لـــ *SHH*، *WNT7a, FGFs* يحدث في أطوار تتعلق بثلاثة مواضع في الطرف والتـــي تتعلق بتشكيل ثلاثة أجزاء هي **القسم الدانـــي** (**الطُّرَيف**) **stylopodium والقسم المتوسط** (**المفصلي**) **والقسم القاصي** (**المُطَيْرِف autopodium**). وإنَّ تجمعات الجينات *HOXA* و*HOXD* هي المحددات الأولية في الأطراف وإنَّ تغيرات تشاركاتها التعبيرية المحققة للنموذج الطرفي يمكن أن تفسّر التغيرات المتعلقة بتراكيب الطرف الأمامي والطرف الخلفي. وكما في المحور الرأسي الذنبـــي الجنينـــي تماماً فإنَّ الجينات *HOX* تتوضع بنماذج متراكبة من التعابير والتـــي تنظم نوعاً ما تحقيق النموذج (الشكل 16.8د). وإنَّ العوامل التـــي تحدد الطرف الأمامي بمقابل الطرف الخلفي هي عوامل الانتساخ *TBX5* (للطرف الأمامي) و*TBX4* (للطرف الخلفي).

علاقات سريريَّة CLINICAL CORRELATES

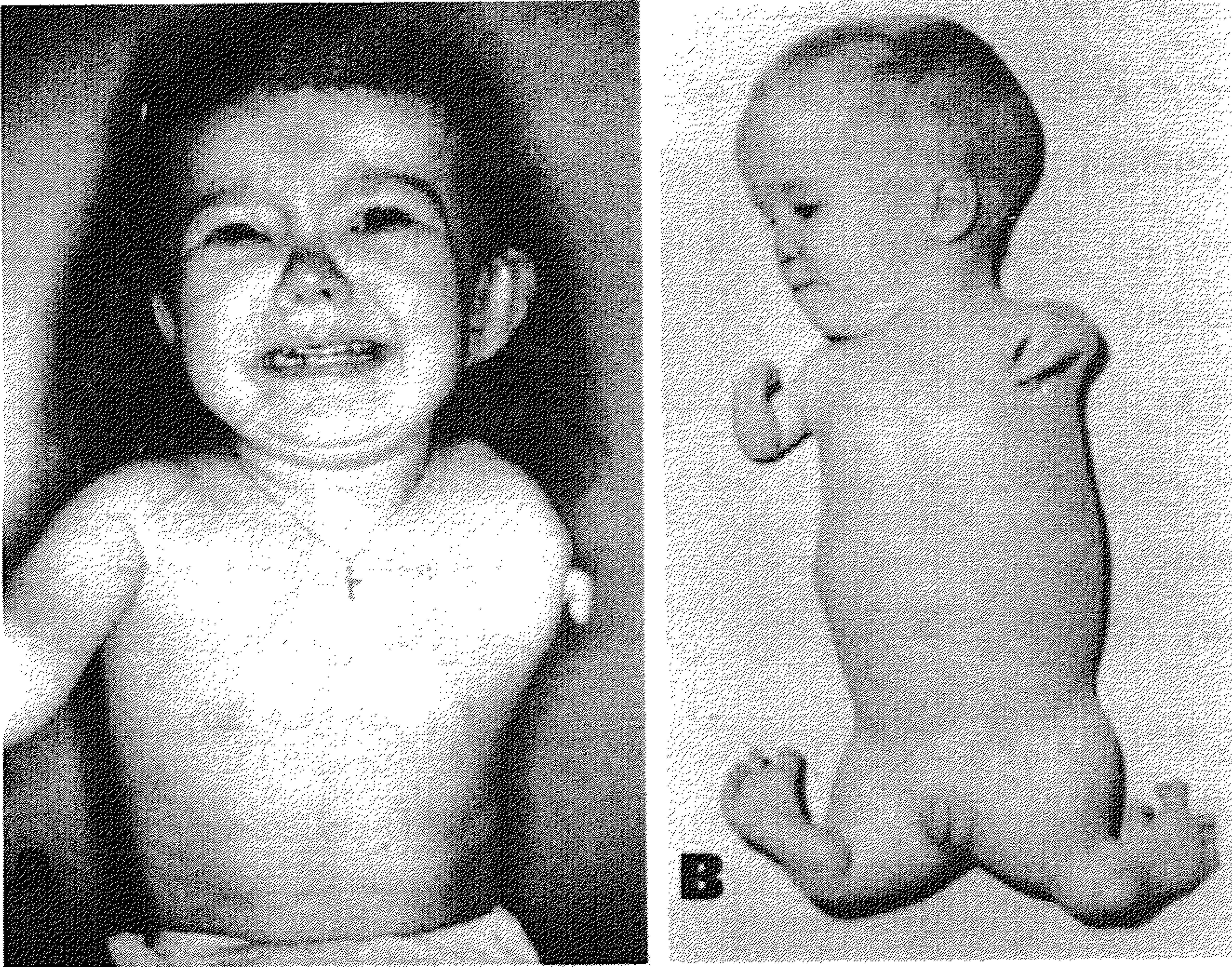
العُمْرُ العَظْمِيُّ Bone Age

يستخدمُ المختص بالأشعة منظر مراكز التعظم المختلفة لتحديد ما إذا كان الطفل قد بلغ عمر النضج الخاص به (سواء أكان ذكراً أم أنثى)، وتجنـــى المعلومات المفيدة حول العمر

العظمي من دراسات التعظم في اليدين أو الرسغين لدى الطفل وأما التحليل قبل الولادة فيتم بوساطة تخطيط الصدى الذي يقدم معلومات حول النمو الجنينـــي والعمر الحملي.

عيوبُ الطَّرَف Limb Defects

تحدث تشوهات الطرف في حوالي 10000/6 ولادة حية، منها 10000/3.4 تصيب الطرف العلوي، و10000/1.1 الطرف السفلي. وكثيراً ما تترافق هذه العيوب بعيوب ولادية أخرى تشمل العيوب القحفية الوجهية والجهاز القلبـــي الوعائي والبولي التناسلي. وتتفاوت شذوذات الأطراف كثيراً وتتمثل بالنُقاص الطرفي الجزئي أو غياب طرفي كامل لواحد أو أكثر من الأطراف. وقد تغيب العظام الطويلة أحياناً، وقد توجد بقايا رديمْية من اليدين أو القدمين متصلة بالجذع بوساطة عظام صغيرة مشوهة الشكل (تَفَقُّم الأطراف phocomelia، وهو شكل من النُّقاصُ الطرفي) (الشكل 18.8 A وB). وقد تكون جميع العظام موجودة لكنها قصيرة على نحوٍ شاذ (صِغَرُ الأطراف).



الشكل 18.8: **A**. طفل معدوم الطرف وحيد الجانب **B**. مصاب بنُقاص طرفي يعرف باسم تفَقُّم الأطراف phocomelia، فاليدان والقدمان ملتصقة بالجذع بعظام ذات شكل غير منتظم.

ومع أنَّ الشذوذات نادرة ووراثية بصفة رئيسية إلاّ أنَّ هناك حالات من العيوب الطرفية قد سجلت نتيجة تحريض الماسخات. فمثلاً ثمة كثير من الأطفال الذين ولدوا بين عامي 1957-1962 كان لديهم تشوهات أطراف وإنَّ كثيراً من أمهاتهم قد تناولن الثاليدوميد وهو دواء استعمل كحبوب منومة ومضاد للغثيان. ثم ثبت فيما بعد بأنَّ الثاليدوميد يسبب متلازمة نموذجية من التشوهات تتألف من غياب العظام الطويلة أو تشوهها بشدة ورتق الأمعاء والشذوذات القلبية.

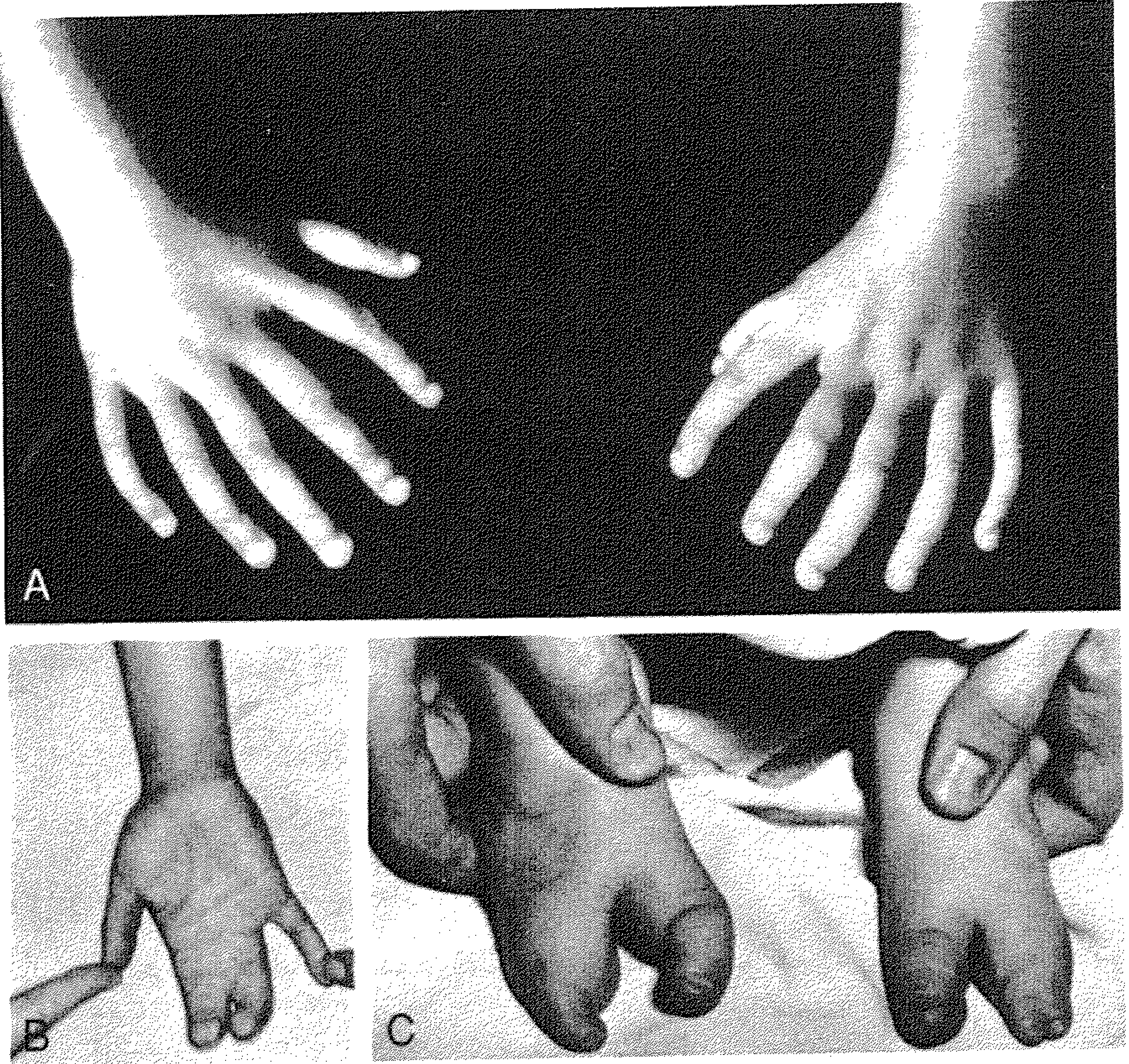
ولما كان هذا الدواء يستخدم الآن في معالجة الإيدز ومرضى السرطان فهناك اهتمام بأنَّ عودته في الاستخدام ستؤدي إلى موجة جديدة من العيوب الطرفية. وتدل الدراسات الحديثة بأنَّ أكثر الفترات حساسية لتشوهات الأطراف المحدثة بالماسخات تقع **في الأسبوعين الرابع والخامس** من التطور.

وهناك زمرة مختلفة من الشذوذات الطرفية تشمل أصابع الكفين أو القدمين الزائدة (تعدد الأصابع) (الشكل 19.8 A)، والأصابع الزائدة التـــي تفتقد إلى الاتصال العضلي المناسب، وفي معظم الحالات من شذوذات تعدد العظام الزائدة تكون في الجهتين. وأما حالة فقد الأصابع، كالإبهام، فتكون وحيدة الجانب. ويمكن أن تورث حالة تعدد الأصابع كخَلَّة trait سائدة لكنها قد تكون محرضة بالماسخات. وعادةً ما تتحدد حالات الالتحام الشاذة بأصابع الكفين أو القدمين (التحام الأصابع)، والطبيعي أن تتحطم النسج اللُّحمية المتوسطة الموجودة بين الأصابع قبل تمام تكوينها في لوحتـــي الكفين أو القدمين. ولكن يفشل ذلك العمل في كل 2000/1 ولادة، وتكون النتيجة التحام واحد أو أكثر من أصابع الكفين أو القدمين (الشكل 19.8 B). وفي بعض الحالات تلتحم العظام فعلاً.

اليد والقدم المشقوقتان (تشوه مخلب السرطان) وهو تشوه يتألف من فَلحَ شاذ بين المشطين الثانـــي والرابع والنسج بينها، وغالباً ما تكون المشط الثالثة والعظام السلامية مفقودة وقد تكون الإبهام مع السبابة ملتحمتين من جهة والخنصر والبنصر ملتحمين من جهة أخرى (الشكل 19.8 C). ويكون الجزءان من اليدين متقابلين نوعاً ما مع بعضهما ويعملان كمخلب السرطان.

يرتسم دور **جينات الهوكس** *HOX* في تطور الطرف وفق نمطين ظاهريين شاذين

وينجمان عن طفرة في هذه الجينات. وتؤدي الطفرة في الهوكسا 13 (*HOXA13*) إلى **متلازمة اليد – القدم – المناسل** التــي تتصف بالتحام عظام الرسغ مع أصابع قصيرة وصغيرة. وكثيراً ما يوجد لدى الإناث رحم ذات قرنين جزئياً أو رحمين كاملي الانقسام والانفصال مع توضع شاذ لفتحة الإحليل. وقد يعانــي الذكور من الإحليل التحتانــي. وأما الطفرة في الهوكسد 13 (*HOXD13*) فتؤدي إلى تشارك التحام الأصابع مع تعدد الأصابع.



الشكل 19.8: عيوب الأصابع. **A**. تعدد الأصابع أو زيادة الأصابع **B**. التحام الأصابع **C**. القدم المشقوقة أو تشوه مخلب السرطان.

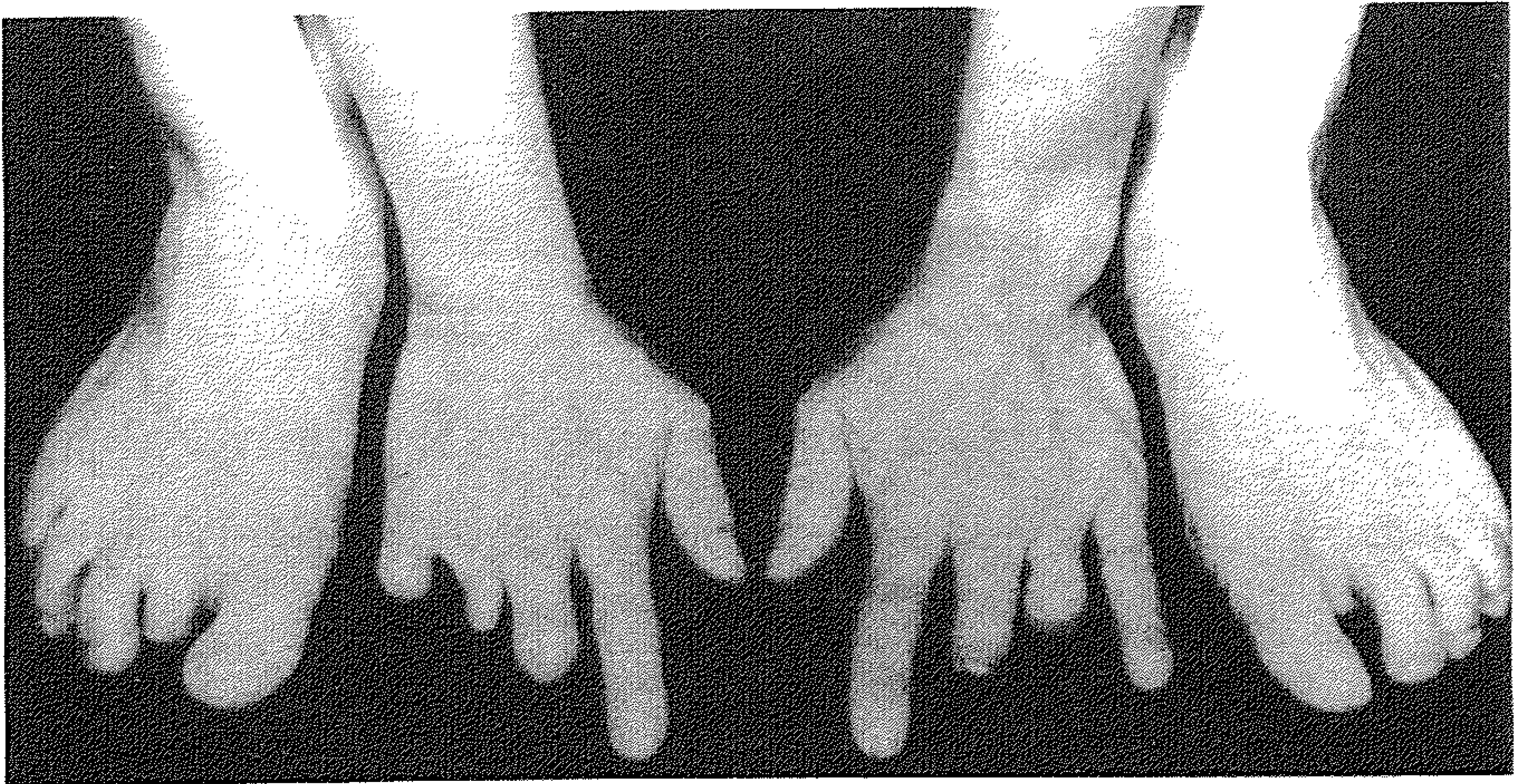
حَنَفُ القدم تشوه يرافق عادة التحام الأصابع ويستدير أخمص القدم إلى الداخل وتكون القدم بوضع تقارب مع انحناء (انثناء) الأخمص وتشاهد عند الذكور بصفة خاصة وتكون

وراثية في بعض الحالات. ويمكن أن يؤدي توضع الساقين الشاذ داخل الرحم إلى حدوث حَنَف القدم.

الكعبرة الخلقي أو تشوهها هو عادة شذوذ وراثي ويشاهد مع تشوهات تركيبية أخرى مثل متلازمة التحام عظام الجمجمة وعدم تنسج الكعبرة. وعادة ما تتصاحب بعيوب الأصابع والتـــي قد تشمل غياب الإبهامين مع انحناء الزند وقصره.

الأشرِطَةُ السَّلَوِيَّةُ قد تسبب انكماشات حلقية وبتوراً في الأطراف أو الأصابع (الشكل 20.8) وأما منشأ الأشرطة فغير واضح لكنها قد تمثل التصاقات بين السَّلى والبنـــى المصابة في الرحم. والاعتقاد في تحريات أخرى بأنَّ الأشرطة تنشأ من تمزقات في السَّلى تنفصل وتحيط بأجزاء من الرحم.

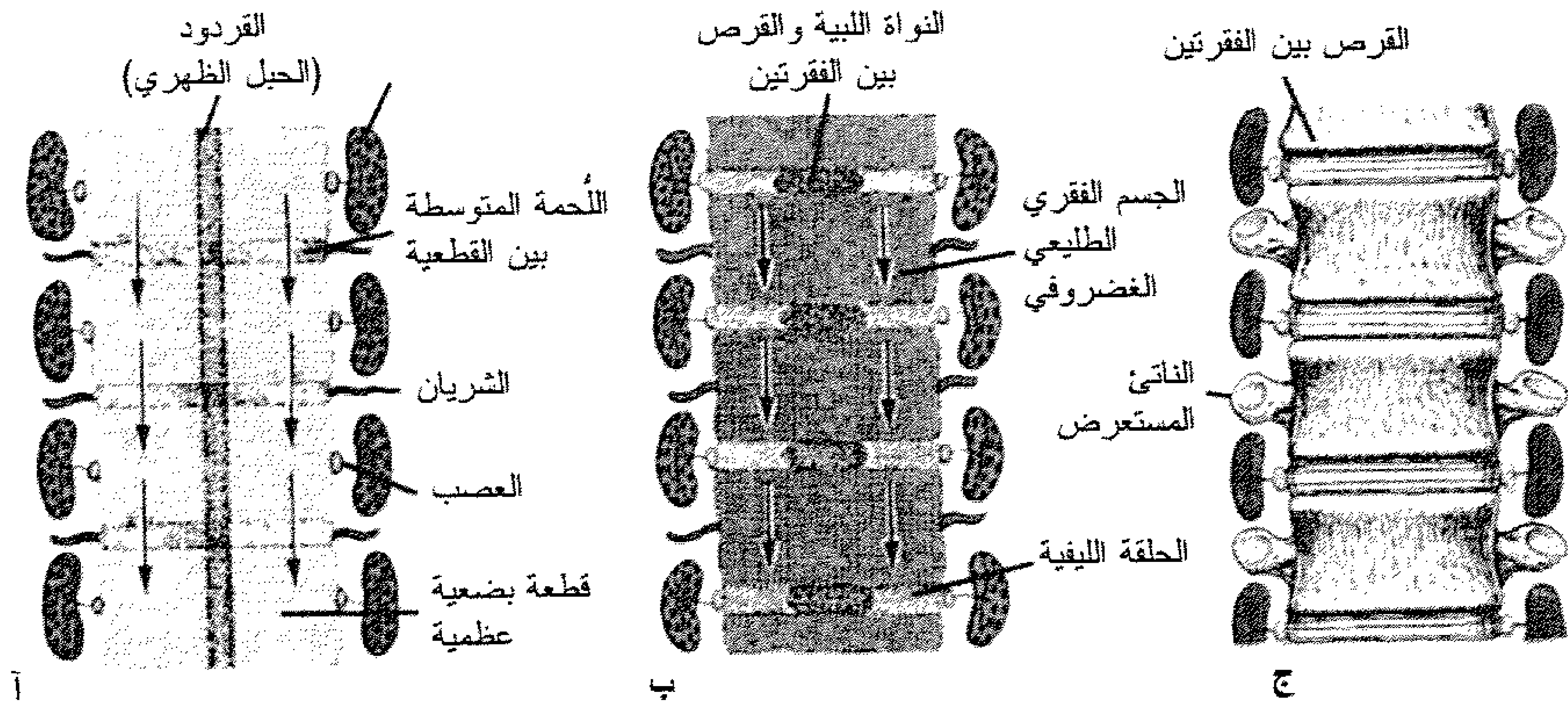
خلعُ الوَرِك الخِلْقي: ويتألف من نقص تطور جوف الحُقِّ ورأس الفخذ. وهو كثير الشيوع ولاسيما عند الإناث. ومع أنَّ الخلوع تحدث عادة بعد الولادة إلاَّ أنَّ شذوذ العظام يحدث قبل الولادة عادة. ولما كان الكثير من الأطفال المصابين بخلع الورك الخلقي يولدون بمجيء مقعدي فقد كان يعتقد بأنَّ الوضعية المقعدية قد تتدخل في تطور حدوث خلع الورك، وهو ما يتصاحب كثيراً برخاوة محفظة المفصل.



الشكل 20.8: بتور أصبعية ناجمة عن أشرطة سَلَوِيَّة

العمودُ الفقْرِيُّ Vertebral Column

تتحول خلايا البضعة العظمية في خلال الأسبوع الرابع من التطور من موضعها لتحيط بالنخاع الشوكي والحبل الظهري (القردود) معاً (الشكل 1.8). ويحافظ هذا العمود اللحمي المتوسط على الآثار الدّالة على مناشئها القطعية، حيث تنفصل القطع البضعية العظمية عن بعضها بمسافات أقل كثافة تحتوي الشرايين بين القطعية (الشكل 21.8آ).



الشكل 21.8: تكوين العمود الفقري في المراحل المختلفة من التطور. آ. تنفصل القطع البضعية العظمية في الأسبوع الرابع من التطور بوساطة نسيج أقل كثافة بين القطع، لاحظ مواضع البَضْعات العضلية والشرايين بين القطع والأعصاب القطعية. **ب**. التكثف والتكاثر في النصف الذنبـــي من بضعة عظمية متجهة إلى اللحمة المتوسطية بين القطعية والنصف الرأسي من البضعة العظمية المجاورة (السهم في **A** و**B**). لاحظ ظهور الأقراص بين الفقرية. ج. تتكون الأجسام الفقرية الطليعية الغضروفية بوساطة الأنصاف العلوية والسفلية من بضعتين عظميتين متتاليتين والنسيج بين القطعي. وتشكل البضعات العضلية جسوراً فوق الأقراص الفقرية البينية وبذلك يمكنها أن تحرك العمود الفقري.

تتكاثر الأجزاء الذنبية لكل قطعة بَضعية عظمية بدرجة واسعة مع استمرار التطور وتتكثف (الشكل 21.8ب). ويكون هذا التكاثر واسعاً جداً بحيث يستمر إلى داخل النسيج المجاور بين القطع ويحنـــي النصف الذنبـــي من بَضْعَة عظمية إلى النصف الرأسي من البَضْعة العظمية المجاورة (الأسهم في الشكل 21.8آ وب). وهنا، وباندماج النسج القطعية البينية في الجسم الفقري الطليعي الغضروفي (الشكل 21.8ب) يصبح جسم الفقرات قطعياً بينياً. وينضبط الشكل المتفاوت للفقرات وينظم بوساطة الجينات هوكس *HOX*.

إنَّ الخلايا اللحمية المتوسطة بين الأجزاء الرأسية والذَّنَبيَّة من قطعة البضعة العظمية الأصلية لا تتكاثر لكنها تملأ الحيز بين جسمي الفقرتين الغضروفيتين الطليعيتين. وبهذا فهي تسهم في تكوين القرص بين الفقرتين (الشكل 21.8ب)، ومع أنَّ القردود notochord يتراجع بأكمله في منطقة أجسام الفقرات إلاَّ أنه يبقى ويتضخم في منطقة القرص بين الفقري، وهنا يسهم في تكوين النواة اللبية والتـي تحاط فيما بعد بنسيج ليفي حلقي هي الحلقة الليفية. وبالمشاركة بينهما يكوِّن هذان التركيبان القرص بين الفقري (الشكل 21.8ج).

إنَّ إعادة انتظام البضعات العظمية وترتيبها على شكل فقرات محددة يدفع بالبضعات العضلية لتجسير الأقراص بين الفقرية وإنَّ هذا الانتظام المتناوب بينها يعطيها القدرة على تحريك العمود الشوكي – الشكل 21.8ج). وللسبب ذاته تتوضع الشرايين بين القطعية في البداية بين البضعات العظمية لكنها تمر الآن في طريق متوسط فوق أجسام الفقرات. وعلى أي حال تأتـي الأعصاب الشوكية لتتوضع قرب الأقراص بين الفقرية وتغادر العمود الفقري عبر الثقب بين الفقرية.

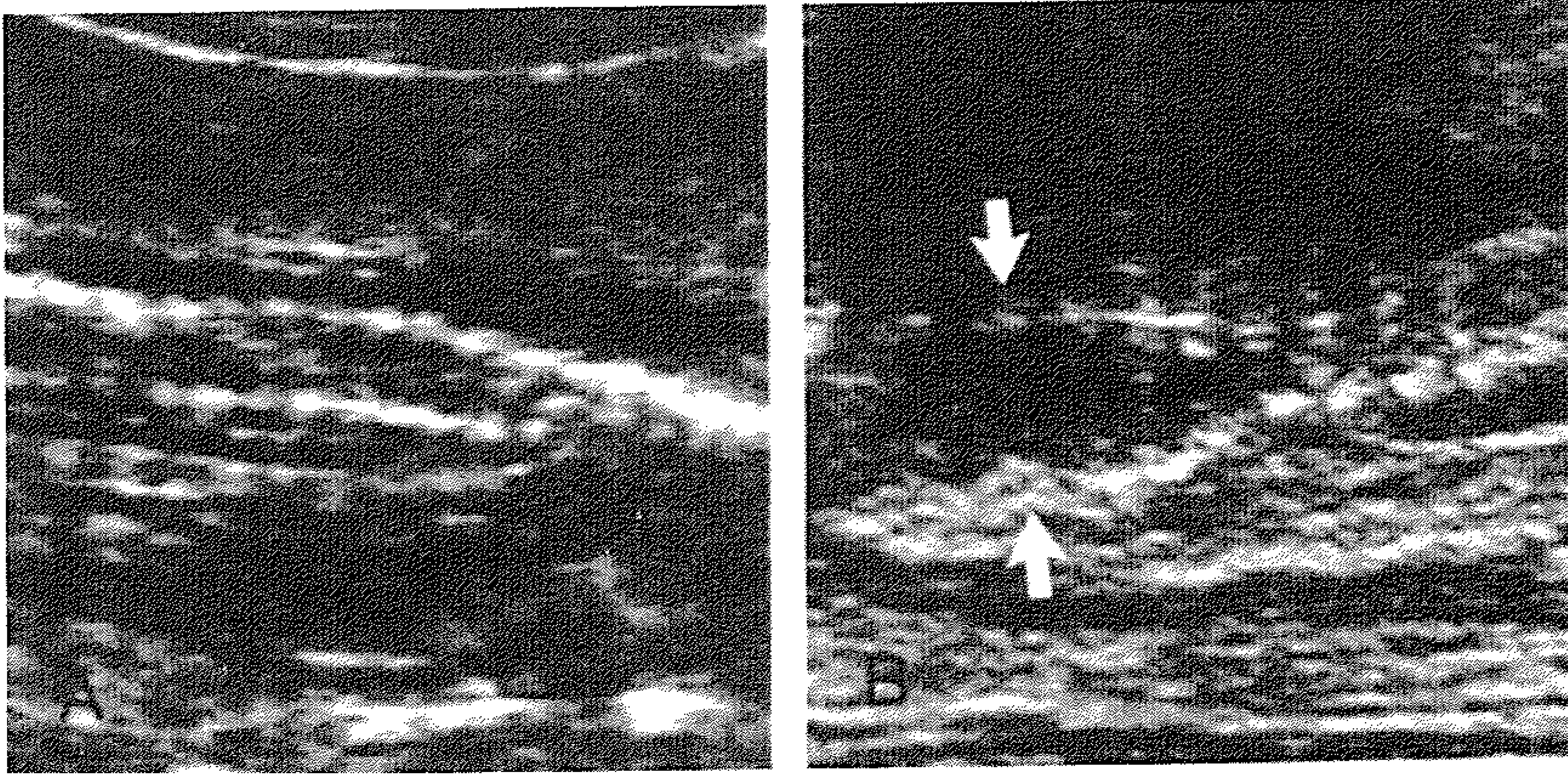
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوبُ الفقْرِيَّةُ Vertebral Defects

إنَّ عمليات تكوين البضعات العظمية القطعية وإعادة ترتيبها على شكل فقرات محددة يمكن أن تصاب بالخلل، ومن الشائع أن تلتحم فقرتان متتاليتان بطريقة غير متناظرة أو أن تفقد نصف فقرة ليحدث الجنف (وهو انحناء جانبـي للعمود الشوكي). وكذلك يمكن أن يكون عدد الفقرات أكثر أو أقل من الطبيعي. ونجد مثالاً نموذجياً لهذه الشذوذات في **شذوذ كليبل– فايل**. فلدى هؤلاء المرضى من الفقرات الرقبية أقل من العدد الطبيعي وكثيراً ما نجد التحاماً بين فقرتين أو شذوذاً في الشكل الفقري كما يترافق هذا الشذوذ بشذوذات أخرى.

أن أحد أهم العيوب الفقرية هو ما ينجم عن الالتحام الناقص أو عدم الالتحام بين الأقواس الفقرية، ويعرف مثل هذا الشذوذ بالانشقاق الفقري (السِّنسنة المشقوقة) ويمكن أن تصيب الأقواس الفقرية فقط تاركة النخاع سليماً، ويغطي الجلد العيب العظمي في هذه الحالات، ولا توجد نقيصة عصبية (السنسنة المشقوقة الخفية). ولكن الشذوذ الأفظع هو حالة **السنسنة المشقوقة الكيسية** حيث يفشل الأنبوب العصبـي بالانغلاق وتفشل الأقواس

الفقرية بالتشكل، ويكون النسيج العصبـــي مكشوفاً. وتعتمد النقائص العصبية على مستوى الآفة وسعتها. ويمكن التوقي من هذا العيب الذي يحدث بنسبة 1000/1 من الولادات لدى كثير من الأمهات بتوفير حمض الفوليك لها قبل الحمل. ويمكن استقصاء عيب السنسنة المشقوقة قبل الولادة بتخطيط الصدى (الشكل 22.8). وإذا كان النسيج العصبـــي مكشوفاً فيمكن ببزل السائل السَّلَويّ تحري ارتفاع البروتين الجنينـــي الألفائي فيه. (من أجل الأنماط المختلفة من السنسنة المشقوقة انظر الأشكال 15.19 و16.19).



الشكل 22.8: تفريس صدوي فائق للعمود الفقري لطفل طبيعي **A**. ولحالة السنسنة المشقوقة **B**. بعمر 4 أشهر. ويظهر الشق الفقري بوضوح (الأسهم).

الأضلاعُ والقصُّ Ribs and Sternum

تتشكل الأضلاع من النواتئ الضلعية للفقرات الظهرية وبذلك تشتق من جزء البضعة العظمية من الأديم المتوسط المجاور للمحور. ويتطور عظم القص على نحو مستقل من الأديم المتوسط الجسدي في جدار الجسم البطنـــي. وهناك شريطان قصيان يتكونان في كل جانب من الخط المتوسط ثم يلتحمان فيما بعد لتشكيل الطرز الغضروفي لقبضة القص وجسمه ونتوء الرهابة.

ملخّص Summary



يتطور الجهاز الهيكلي من اللحمة المتوسطة المشتقة من الطبقة الإنتاشية للأديم المتـــوسط وتشكل العرف العصبـــي. وتـــتنامى بعض العظام كالعظام المسطحة

للجمجمة نحو التعظم الغشائي، بحيث تتحول خلايا اللحمة المتوسطة مباشرة إلى أرومات عظمية (الشكل 8.2). وتتكثف اللحمة المتوسطة في معظم العظام كالعظام الطويلة للأطراف وتشكل الطراز الغضروفي الزجاجي للعظام. (الشكل 15.8). وتظهر مراكز التعظم في هذه الأشكال الغضروفية ثم يتعظم العظم تدريجياً بوساطة التعظم الغضروفي الداخلي.

تتألف الجمجمة من القحف العصبـي والقحف الحَشَوِيّ (الوجه). ويشمل القحف العصبـي القسم الغشائي الذي يشكل القبو القحفي والقسم الغضروفي (القحف الغضروفي) والذي يشكل قاعدة الجمجمة. وتشكل خلايا العرف العصبـي الوجه ومعظم القبو vault القحفي والجزء الحبلي الطليعي من القحف الغضروفي (الجزء الذي يتوضع رأسياً بالنسبة للقردود notochord). ويشكل الأديم المتوسط المجاور للمحور ما تبقى من الجمجمة.

تتشكل الأطراف كبراعم على طول جدار الجسم والتـي تظهر في الأسبوع الرابع، ويشكل الأديم المتوسط للصفيحة الجانبية العظام والنسيج الضام. وأما الخلايا العضلية فتهاجر إلى أطراف الجسيدات. ويُنَظِّم حيد الأديم الظاهر الذروي AER نمو الطرف، وأما منطقة النشاط الاستقطابـي ZPA فتضبط الإطراز الأمامي الخلفي. ولقد حُدِّدت الكثير من الجينات التـي تنظم نمو الأطراف وإطرازها (انظر الشكل 16.8).

يتطور العمود الفقري والأضلاع من المكونات البضعية العظمية الناشئة عن الجُسَيْدات بينما يشتق القص من الأديم المتوسط في الجدار الجسدي البطنـي. وتتكون الفقرة المحددة بتكثف النصف الذنبـي من البضعة العظمية وتلتحم مع النصف الرأسي للبضعة العظمية المجاورة (الشكل 21.8).

تشمل كثير من الشذوذات في الجهاز الهيكلي النقائص الفقرية (السنسنة المشقوقة) والنقائص القحفية (انشقاق القحف والتحام عظام القحف) والنقائص الوجهية (الحنك المشقوق)، وإنَّ التشوهات الطرفية الرئيسية نادرة وكثيراً ما تتصاحب شذوذات الكعبرة والأصابع مع شذوذات (متلازمات) أخرى.

مشاكل للحل

1. *لماذا تعدُّ الدروز القحفية هامة؟ هل تدخل في أي من الشذوذات؟*

2. إذا لاحظت غياباً خلقياً في الكعبرة مع عيوب في الأصابع كغياب الإبهام أو تعدد الأصابع فهل تهتم بفحص الطفل لكشف تشوهات أخرى؟ لماذا؟
3. اشرح منشأ الجنف كشذوذ فقري. ما الجينات التـــي تدخل في مثل هذا الشذوذ؟

قراءات مقترحة

Cohen MM, MacLean: *Craniosynostosis: Diagnosis, Evaluation and Management*. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2000.

Filly RA: Sonographic anatomy of the normal fetus. *In* Harrison MR, Golbus MS, Filly RA (eds): *The Unborn Patient. Prenatal Diagnosis and Treatment*. 2nd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1991.

Filly RA, Golbus MS: Ultrasonography of the normal and pathologic fetal skeleton. *Radiol Clin North Am* 20:311, 1982.

Gorlin RJ: *Syndromes of the Head and Neck*. 2nd ed. New York, McGraw-Hill, 1976.

Hartman C, Tabin CJ: Wnt14 plays a pivotal role in inducing synovial joint formation in the developing appendicular skeleton. *Cell* 104:341, 2001.

Hehr U, Muenke M: Craniosynostosis syndromes: from genes to premature fusion of skull bones. *Mol Gen Metab* 68:139, 1999.

Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM: Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 241:106, 2002.

Laufer E, et al.: Expression of *Radical fringe* in limb bud ectoderm regulates apical ectodermal ridge formation. *Nature* 386:366, 1997.

Lenz W: Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1:1219, 1962.

Mortlock D, Innis JW: Mutation of *HOXA13* in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet* 15:179, 1997.

Muenke M, Schell U: Fibroblast growth factor receptor mutations in human skeletal disorders. *Trends Genet* 11:308, 1995.

Muragaki Y, Mundlos S, Upton J, Olsen BR: Altered growth and branching patterns in synpolydactyly caused by mutations in *HOXD13*. *Science* 272:548, 1996.

Pizette S, Abate-Shen C, Niswander L: BMP controls proximodistal outgrowth, via induction of the apical ectodermal ridge, and dorsoventral patterning in the vertebrate limb. *Development* 128:4463, 2001.

Riddle RD, et al.: Induction of the LIM homeobox gene *Lmx1* by Wnt7a establishes dorsoventral pattern in the vertebrate limb. *Cell* 83:631, 1995.

Rodriguez-Estaban C, et al.: *Radical fringe* positions the apical ectodermal ridge at the dorsoventral boundary of the vertebrate limb. *Nature* 386:360, 1997.

Shubin N, Tabin C, Carroll S: Fossils, genes and the evolution of animal limbs. *Nature* 388:639, 1997.

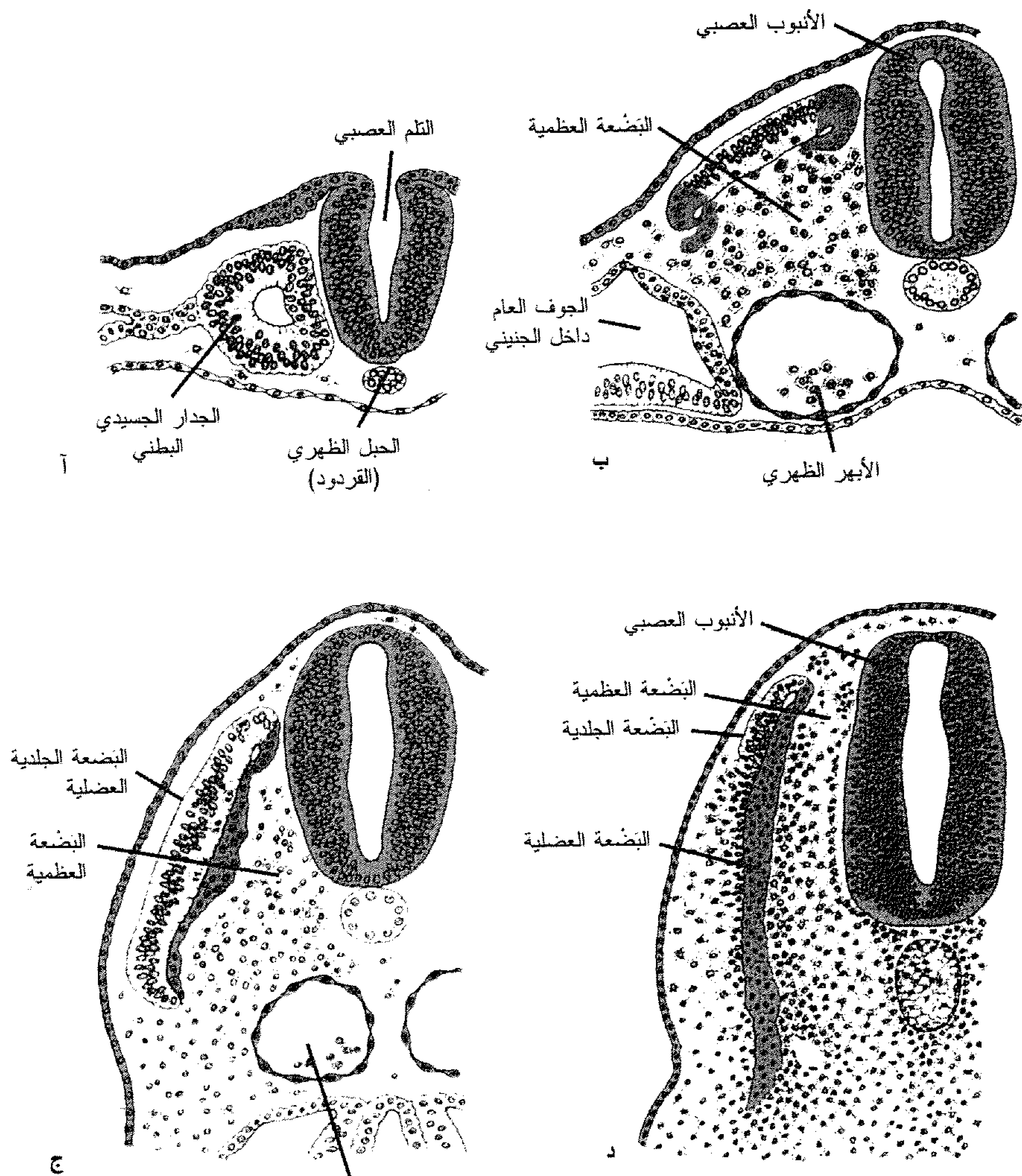
الفصـــل التاسع

الجهاز العضلي Muscular System

ينشأ الجهاز العضلي ويتطور من الطبقة الإنتاشية الأديمية المتوسطة باستثناء بعض النسج العضلية الملساء . ويتألف من العضلات **الهيكلية** و**الملساء** و**العضلة القلبية**. وتشتق العضلة الهيكلية من **الأديم المتوسط** المجاور للمحور والذي يشكل الجُسَيْـــدات somites من المنطقتين القذاليـــة والعجزية والقُسَيْمات الجسدية في الرأس. وتتمايز العضلات الملساء من الأديم المتوسط الحَشَوِيّ المحيط بالمعى ومشتقاته ومن الأديم الظاهر (عضلات الحدقة والغدد الثديية والغدد العرقية)، وتشتق العضلة القلبية من الأديم المتوسط الحَشَوِيّ المحيط بالأنبوب القلبـــي.

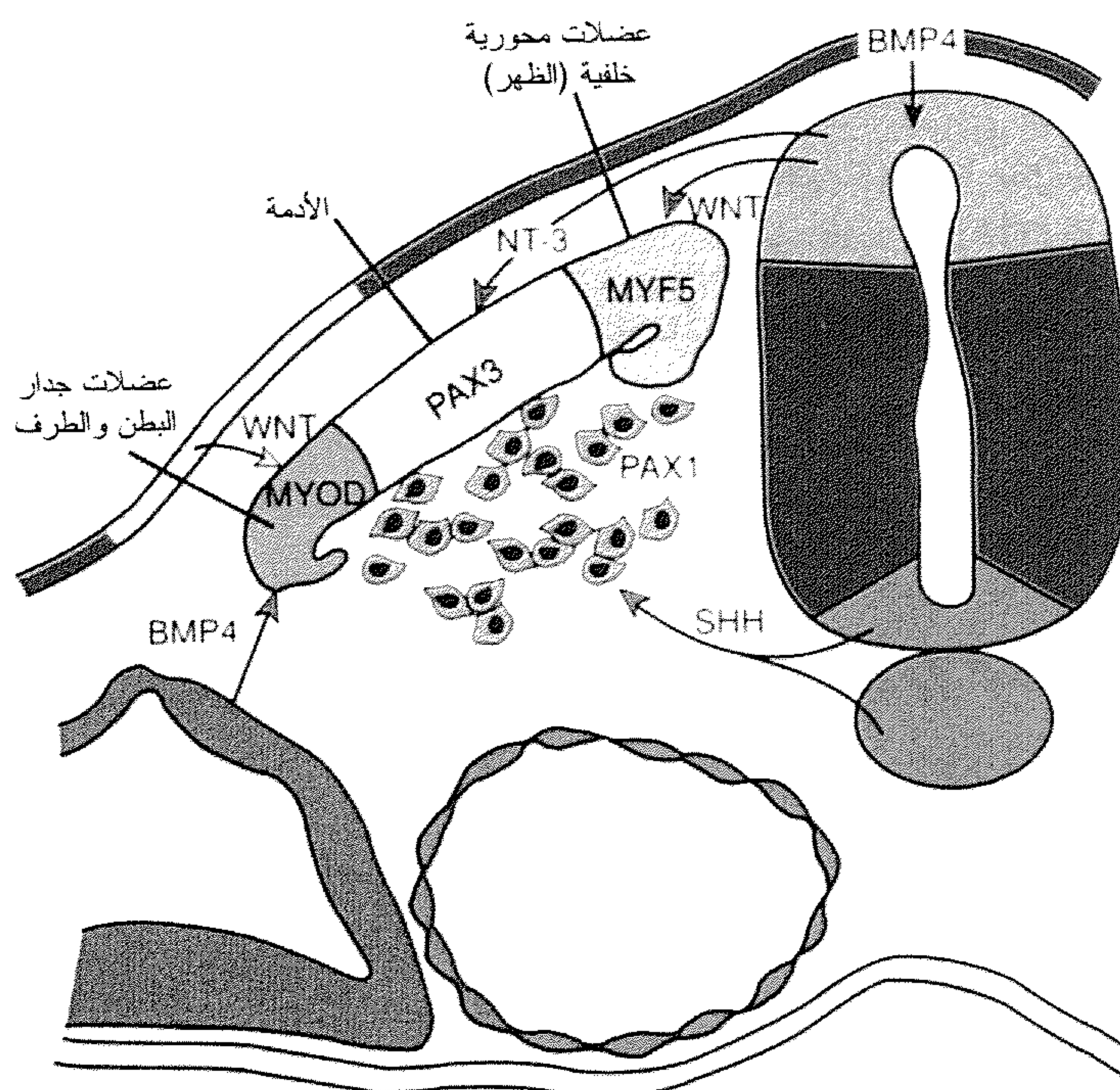
تَكْوِينُ العَضَلاتِ المُخَطَّطةِ الهَيْكَلِيَّةِ Striated Skeletal Musculature

تشكل **الجُسَيْدات** و**القُسيمات الجسديـــة** عضلات الهيكل المحوري والجدار الجسدي والأطراف والرأس. وانطلاقاً من المنطقة القذالية حتـــى الذَّنَبِيَّة تتشكل الجُسَيْدات وتتمايز إلى بضعة عظمية وبضعة جلدية ومنطقتين لتكوين العضلات (الشكل 1.9) . أحداهما في المنطقة الظهرية الوحشية من الجُسَيْدَة وتعبر عن الجين النوعي للعضلات MYO-D ثم تهاجر لتعطي الخلايا المولدة لعضلات



الشكل 1.9: مراحل تطور الجُسَيْدات somites. آ. تترتب خلايا الأديم المتوسط حول جوف صغير. **ب**. تفقد خلايا الجدارين البطني والإنسي من الجُسَيْدات ترتيبها الظهاري وتهاجر باتجاه القردود (الحبل الظهري notochord). وتؤلف هذه الخلايا إجمالاً البَضْعة العظمية وأما خلايا القسم الظهري الوحشي من الجُسَيْدات فتهاجر كطلائع لعضلات الأطراف وجدار الجسم. وتهاجر الخلايا الظهرية الإنسية تحت الظهارة الظهرية المتبقية من الجُسَيْدَة لتكوّن البضعة العضلية. ج. تستمر الخلايا التي شكلت البضعة العضلية في الامتداد تحت الظهارة الظهرية. **د**. بعد الامتداد البطني لخلايا البضعة العضلية والجلدية تفقد هذه الخلايا هيئتها الظهارية وتنتشر خارجياً تحت الأديم الظاهر الغطائي لتشكل الأدمة أو الجلد.

الطرف وجدار الجسم (القُسيم السفلي) (الشكل 1.9 و2.9). وتقع المنطقة الأخرى ظهرياً إنسياً، وتهاجر من الناحية البطنية للخلايا التـــي تشكل البضعة الجلدية، وهي تكوِّنُ البضعة العضلية. وتعبر هذه المنطقة عن الجين النوعي العضلي ميف -5، MYF5، وهي التـــي تقوم بتكوين عضلات القسيم الخلفي (الإبـــيميرية) (انظر الشكلان 1.9 و2.9). وتلتحم الخلايا



الشكل 2.9: النماذج التعبيرية للجينات التـــي تنظم تمايز الجسيدات. يفرز العامل القنفذي الصوتـــي SHH من الحبل الظهري والصفيحية الأرضية للأنبوب العصبـــي وهي تحرض الجزء البطنـــي من الجُسَيْدَة على تشكيل البضعة العظمية والتعبير بالعامل PAX1، والذي يضبط بدوره توليد الغضاريف وتشكل الفقرات ، وأما بروتينات WNT الناتجة عن الأنبوب العصبـــي الظهري فتنشط PAX3 الذي يعين حدود البضعة الجلدية العضلية. وتوجه بروتينات WNT القسم الظهري الإنسي من الجُسَيْدَة لتكوين العضلات المحورية الخلفية وتعبير جين العضلات النوعي MYF5. ويُوجُّه القسم الظهري المتوسط من الجُسَيْدَة ليغدو جلداً بوساطة الموجهة العصبية 3 (النيوروتروفين 3 ويرمز NT3) وهو تعبير صادر عن الأنبوب العصبـــي الظهري. وأما تكوين العضلات المحورية السفلية (التحتية) (للطرف والجدار الجسدي) فتشتق من الجزء الظهري الوحشي من الجُسَيْدَة تحت التأثير المشترك من البروتينات المنشِّطة WNT وبروتينات BNP-4 التثبيطية وهما يعملان معاً على تنشيط تعبير MYO-D.

الطليعية أثناء التمايز وهي الأرومات العضلية لتشكل الألياف العضلية الطويلة المتعددة النواة. وتظهر الليفات العضلية سريعاً في الهيولى، وتظهر في نهاية الشهر الثالث الخطوط النموذجية العرضانية في العضلات الهيكلية. وتحدث بروزات مشابهة في القسيمات الجسدية السبعة من المنطقة الرأسية وفي الاتجاه المنقاري من الجُسَيْدات القذالية. وتبقى القسيمات الجسدية تراكيب متعضية رخوة، ولا تنفصل على أي حال إلى قطع بضعية عظمية ولا إلى بضعات (قطاعات) جلدية عضلية.

التنظيمُ الجُزَيْئِيُّ للتطورِ العضَلِيِّ

Molecular Regulation of Muscle Development

حُددت الجينات التـــي تضبط النماء العضلي حديثاً. إذ إنَّ إشعارة ***BMP-4*** ومن المحتمل أن تكون معها أيضاً ***FGFs*** المفرزة من الأديم المتوسط للصفيحة الوحشية مع **بروتينات WNT** المنطلقة من الأديم الظاهر المجاور تحرض الخلايا الظهرية الوحشية من الجُسَيْدَة على تعبير الجين ***MYO-D*** الخاص بالعضلات. يحرّض BMP-4 المفرز من الغطاء الأديمي الظاهر على إنتاج بروتينات WNT من الأنبوب العصبـــي الظهري وتعمل هذه البروتينات على دفع الخلايا الظهرية الإنسية من الجُسَيْدَة على تنشيط ***MYF5*** وهو جين نوعي آخر للعضلات (الشكل 2.9). وإنَّ هذين الجينين أعضاء في عائلة الميود MYO-D الخاصة بالعضلات، والتـــي تشمل أيضاً جينات الميوجينين و MRF-4. وتنشط بروتينات الجينات لإنتاج الميوجينين وMRF5 والتـــي تحرض بدورها على تكوين الأنابيب العضلية والألياف العضلية. ويمتلك جميع أعضاء عائلة الميود مواضع لروابط دناوية (DNA) وتعمل كعوامل انتساخ لتنظيم جينات التيار النازل في طريق التمايز العضلي.

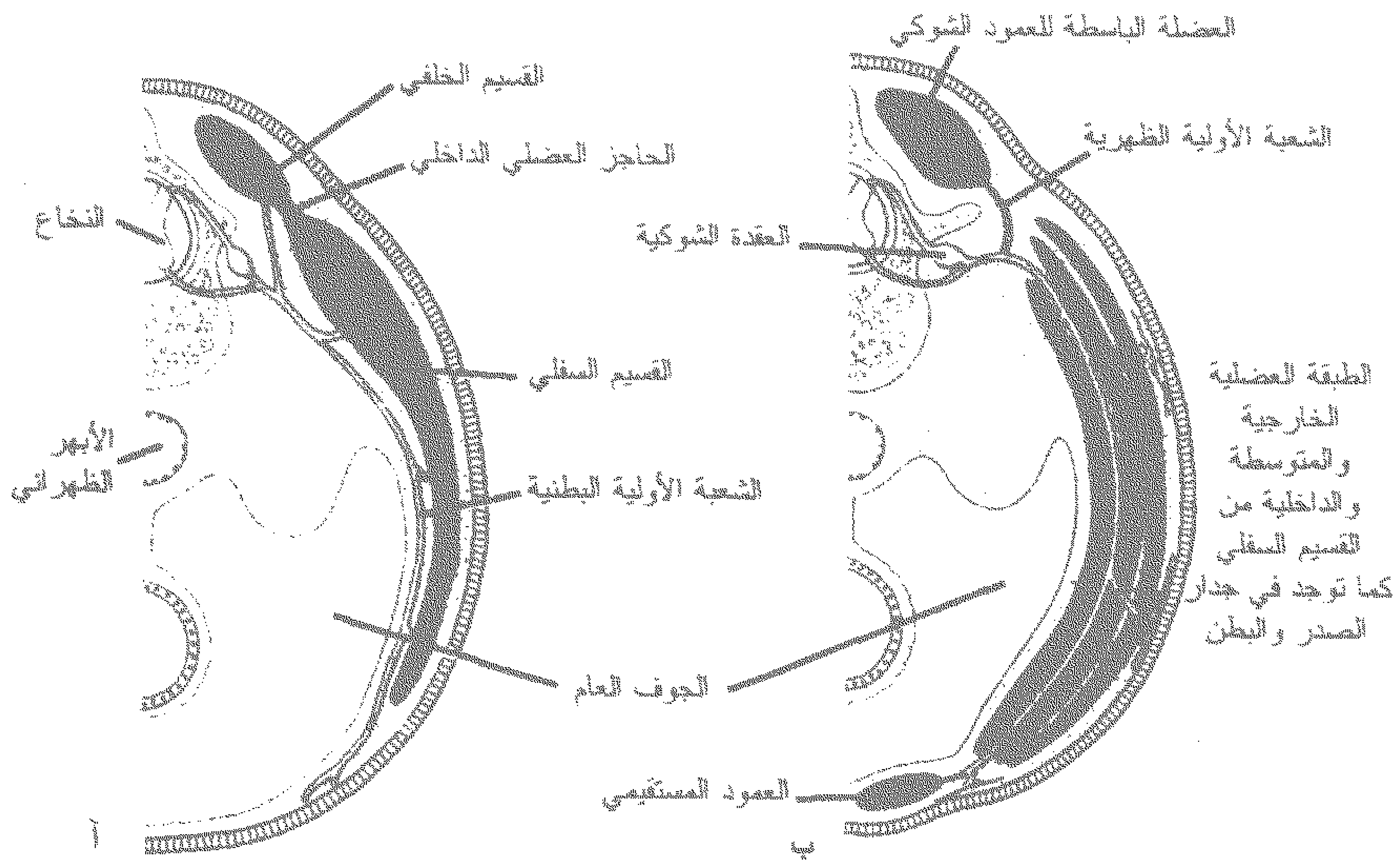
إطرازُ العَضَلاتِ Patterning of Muscles

ينضبط تشكل الطراز العضلي بوساطة النسيج الضام الذي تهاجر إليه الأرومات العضلية. ويشتق النسيج الضام في منطقة الرأس من خلايا العرف العصبـــي، ويتمايز في المنطقة الرقبية والقذالية عن الأديم المتوسط الجسدي وكذلك ينشأ في جدار الجسم والأطراف عن الأديم المتوسط الجسدي.

مشتقاتُ الخلايا العَضَلِيَّة الطَّلِيعِيَّة

Derivatives of Precursor Muscle Cells

تتجمع الخلايا العضلية المنتظرة في قسمين في نهاية الأسبوع الخامس: قسم ظهري صغير هو **القسيم الظهري** (أو ظهر الجُسَيْدَة) ويتكون من الخلايا الظهرية الإنسية للجُسَيْدة والتـي تصبح البضعة العضلية. وقسم بطنـي كبير وهو **القسيم السفلي** ويتكون من هجرة الخلايا الظهرية الوحشية من الجُسَيْدَة (الشكل 1.9ب و3.9آ). تنقسم الأعصاب التـي تعصب العضلات القِطَعِيَّة أيضاً إلى قسمين هما: الشعبة الأولية الظهرية للقسيم الظهري، والشعبة الأولية البطنية للقسيم السفلي (الشكل 3.9ب) وتبقى هذه الأعصاب مع القطع العضلية الأصلية خلال هجرتها.



الشكل 3.9: آ. مقطع مستعرض عبر المنطقة الصدرية لجنين عمره 5 أسابيع، وتعصب عضلات الجزء الظهري من جدار البطن (القسيم الخلفي) والجزء البطنـي (القسيم السفلي) بالشعبة الأولية الظهرية والشعبة الأولية البطنية على التوالي. **ب**. يشبه (آ) لكنه في مرحلة متأخرة من التطور حيث يشكل القسيم السفلي ثلاث طبقات عضلية وعموداً عضلياً طولانياً بطنياً.

تشكل الأرومات العضلية في القسيم الظهري **العضلات الباسطة** للعمود الفقري وأما التابعة للقسيم السفلي فتنشأ عنها عضلات الأطراف وجدار الجسم (الشكل 3.9ب). تشكّلُ

الأرومات العضلية في القسيم السفلي الرقبـــي العضلات الأخمعية والذقنية اللامية والعضلات أمام الفقرات. وأما الناشئة عن القطع الصدرية فتنقسم إلى ثلاث طبقات والتـــي تتمثل في الصدر **بالعضلات الوربية الخارجية والداخلية والعُمْقى** أو **العضلة الصدرية المعترضة** (الشكل 3.9ب). وأما في الجدار البطنـــي فتؤلف هذه الطبقات الثلاثة: العضلة المنحرفة الخارجية والعضلة المنحرفة الداخلية والعضلة البطنية المعترضة. وإنّ وجود الأضلاع في جدار الصدر يجعل الحالة القِطَعِيَّة للعضلات الصدرية مستمرة، بينما تلتحم العضلات في القطع المختلفة من الجدار البطنـــي لتشكيل صفيحة كبيرة من النسيج العضلي. وتشكلُ الأروماتُ العضلية من الأرومات السفلية للقطع القطنية **العضلةَ القطنية الرباعية**، وتشكلُ القطعُ في المنطقة العجزية والعصعصية عضلةَ الحاجز الحوضي و**العضلات المخططة للشرج**.

ينشأ عمود عضلي بطنـــي طولانـــي من الذروة البطنية للقسيم السفلي بالإضافة إلى الطبقات العضلية البطنية الوحشية الثلاثة (الشكل 3.9ب). ويتمثل هذا العمود بالعضلة المستقيمة البطنية في المنطقة البطنية وبالعضلات تحت العظم اللامي في المنطقة الرقبية. وتختفي العضلات الطولانية في الصدر على نحو طبيعي لكنها تتمثل أحياناً بالعضلة القَصِّيَّة.

الجدول 1.9: مناشئ العضلات القحفية الوجهية

المنشأ الأديمي المتوسط	العضلات	التعصيب
القسيمة الجسدية 1, 2	المستقيمة العلوية والمتوسطة والبطنية	المحرك العينـــي III
القسيمة الجسدية 3	المنحرفة العلوية	البكري (IV)
القسيمة الجسدية 4	غالقة الفك	الخامس V المثلث التوائم
القسيمة الجسدية 5	المستقيمة الجانبية (الوحشية)	المبعد (VI)
القسيمة الجسدية 6	فاتحة الفك، وأخرى من القوس الثاني	الوجهي (VII)
القسيمة الجسدية7	الإبرية البلعومية	اللسانـــي البلعومي (IX)
الجسيدتان 1 ,2	الحنجرية الداخلية	المبهم X
الجسيدتان 2-5[a]	اللسان	تحت اللسان XII

[a]. تؤلف الجُسَيْدات 5.2 المجموعة القذالية (وتتنكس الجُسَيْدَة 1 في أكبر جزء)

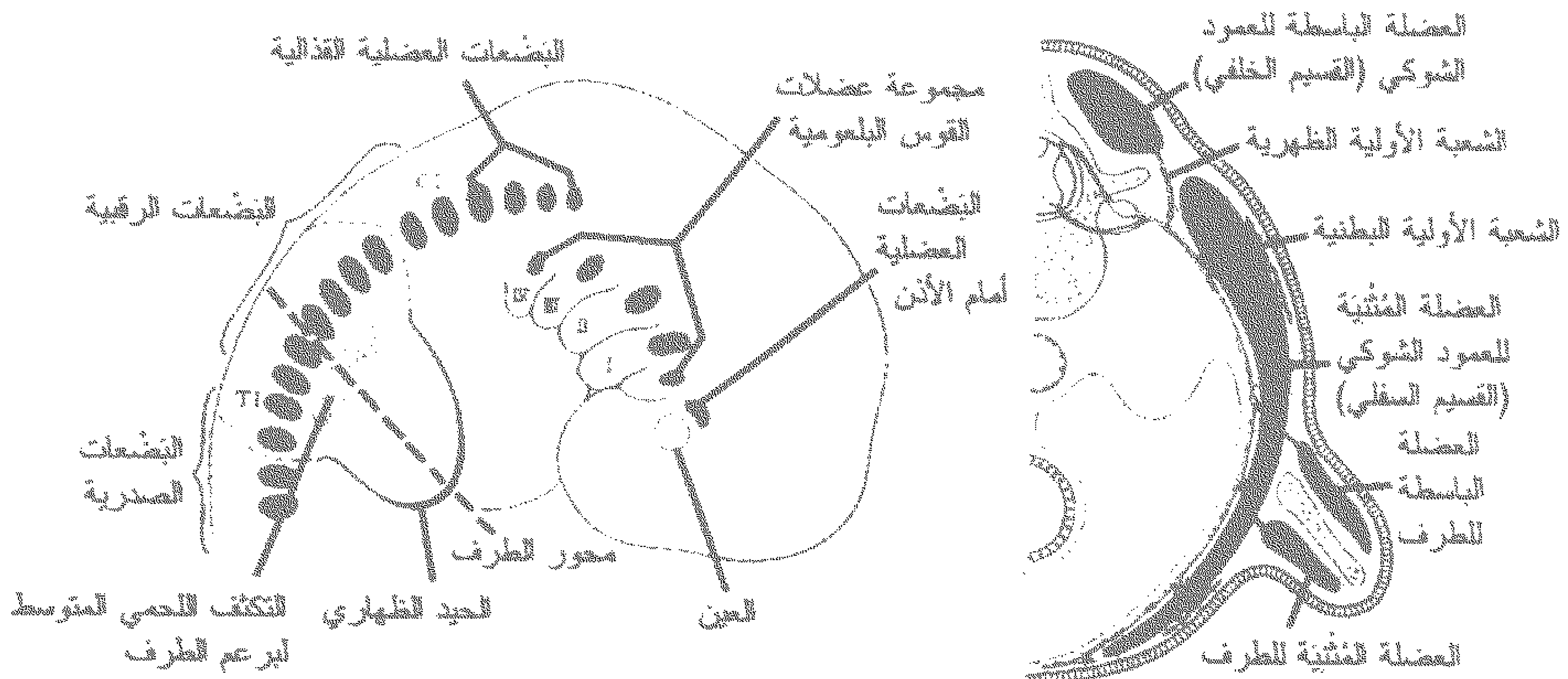
تكوينُ عَضَلاتِ الرَّأسِ Head Musculature

تشتق جميع العضلات الإرادية في منطقة الرأس من الأديم المتوسط المجاور للمحور

(القسيمات الجسدية والجُسَيْدات) بما في ذلك العضلات المكونة للّسان والعينين (عدا عضلات القزحية التـــي تشتق من الأديم الظاهر للقديح البصري) والتـــي ترتبط بالأقواس (الحَشَوِيّة) البلعومية (الجدول 1.9)، وأما نماذج تشكل العضلات في الرأس فتُوَجَّه من قبل عناصر النسيج الضام المشتق من خلايا العرف العصبـــي.

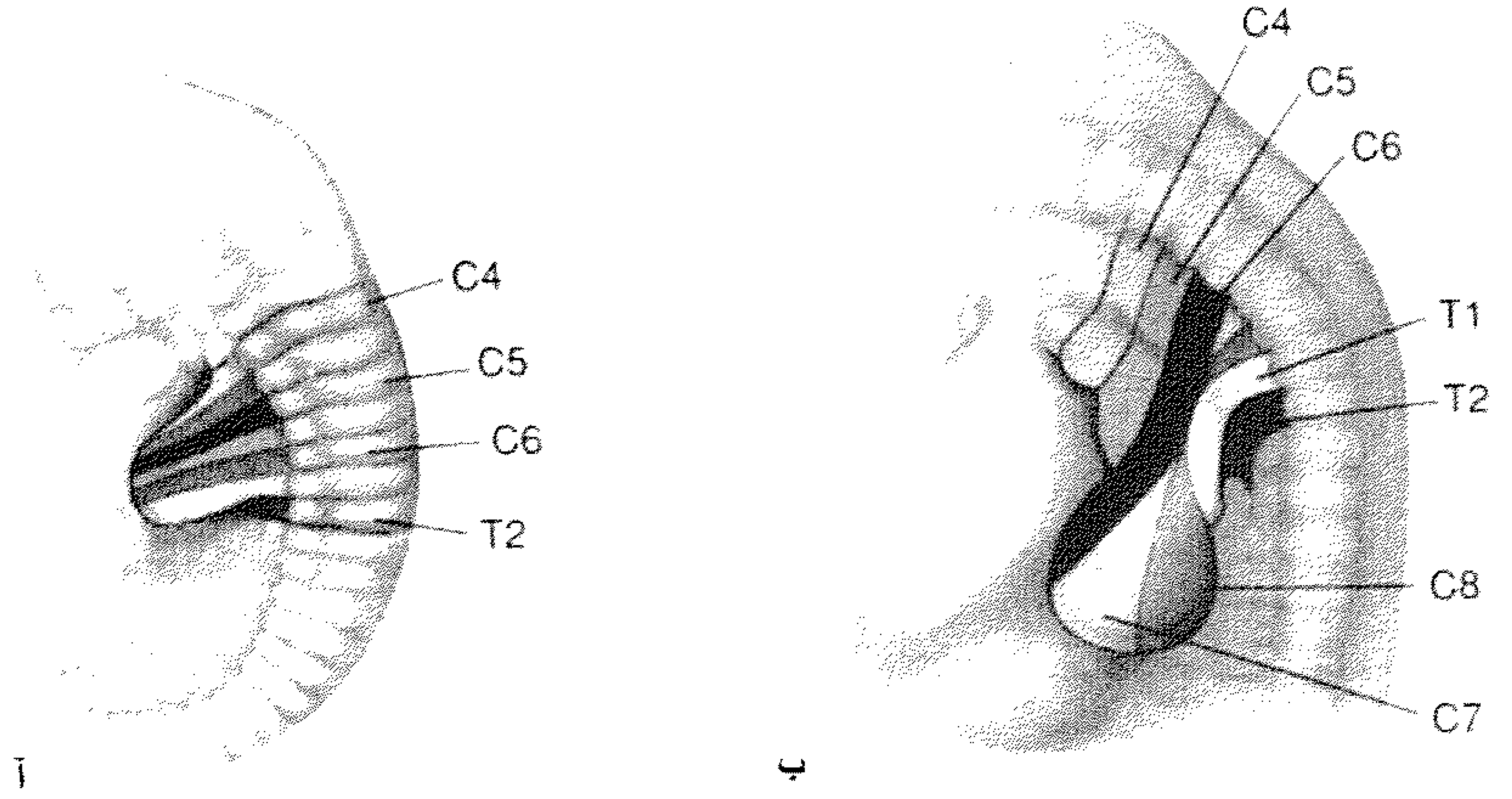
مَجْمُوعُ عضلاتِ الطَّرَفِ Limb Musculature

تلاحظ الدلائل الأولى على تكوين عضلات الطرف في الأسبوع السابع من النماء على شكل كثافة في اللحمة المتوسطة قرب قاعدة برعم الطرف (الشكل 4.9آ). وتشتق اللحمة المتوسطة من الخلايا الظهرية الوحشية للجُسَيْدات التـــي تهاجر إلى البرعم الطرفي لتشكيل العضلات. ويُمْلي النسيج الضام طراز تشكيل العضلة كما في المناطق الأخرى، ويشتق هذا النسيج من الأدىم المتوسط الجسدي. والذي ينشأ عنه أيضاً عظام الطرف.



الشكل 4.9: آ. جنين عمره سبعة أسابيع تظهر فيه البضعات العضلية في الرأس والعنق والمنطقة الصدرية. لاحظ توضع البضعتين العضليتين أمام الأذنية والقذالية وتكثف اللحمة المتوسطة في قاعدة برعم الطرف. **ب**. مقطع مستعرض عبر منطقة اتصال البرعم الطرفي، لاحظ المكونات العضلية الظهرية (الباسطات) والبطنية (المثنيات).

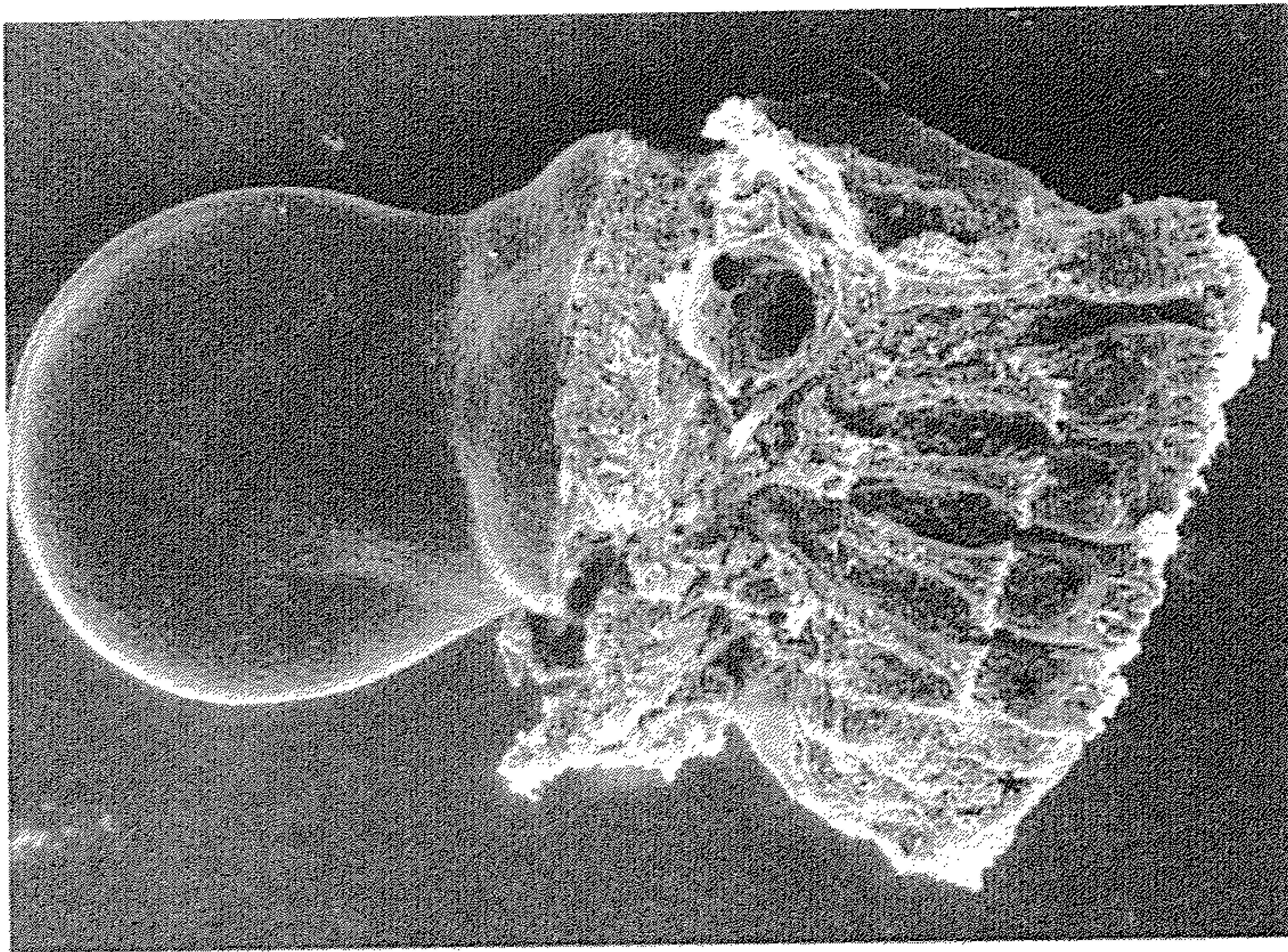
ينقسم النسيج العضلي إلى مكونين مع تطاول البراعم الطرفية وهما: مُثنـــي وباسط (الشكل 4.9ب)، ومع أنَّ عضلات الأطراف تبدأ قِطَعِيَّة إلاَّ أنها تلتحم مع مرور الزمن وتتألف من نسيج يشتق من قطع متعددة.





الشكل 5.9: برعما الطرفين مع ظهور قطعهما الناشئة عنهما، ويختفي مع التطور المتقدم النموذج القطعي. ويبقى على أي حال الترتيب المتتالي في نموذج البَضْعات الجلدية ويمكن تمييزه عند البالغين. آ. برعم الطرف العلوي خلال خمسة أسابيع **ب**. برعم الطرف العلوي خلال ستة أسابيع **ج**. برعما الطرفين خلال سبعة أسابيع.

يقع برعما الطرف العلوي مقابل القطع الرقبية الخمسة السفلية والقطعتين العلويتين الصدريتين (الشكل 5.9آ وب). ويقع برعما الطرفين السفليين مقابل القطع القطنية الأربعة السفلية والقطعتين العجزيتين العلويتين (الشكل 5.9ج)، وحالما تتشكل البراعم تخترق الشعب الأولية البطنية الصادرة عن الأعصاب الشوكيةِ اللحمةَ المتوسطةَ (الشكل 6.9). وتدخل في البداية كل شعبة بطنية مع شعب معزولة بطنية وظهرية ولكن سرعان ما تتحد هذه الشعب لتشكل عصبين كبيرين أحدهما ظهري والآخر بطنـــي. وهكذا فإنَّ العصب الكعبري الذي يعصب مجموعة عضلات الباسطات يتكون بمشاركة الشعب القِطَعيَّة الظهرية في حين يعصب العصب الزندي مع العصب المتوسط العضلات المُثْنِيَة ويتكونان من مشاركة الشُّعَب البطنية، وبعد أن تدخل الأعصاب البرعم الطرفي مباشرة فإنها توطد اتصالاً وثيقاً مع التكثف الأديمي المتوسط المتمايز، مع اتصال باكر بين العصب والخلايا العضلية وهو من المتطلبات لإتمام التمايز الوظيفي.



الشكل 6.9: صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لبرعم الطرف العلوي للفأر، تظهر الأعصاب الشوكية التـــي تدخل الطرف وتشير علامات النجمة إلى العقد الشوكية.

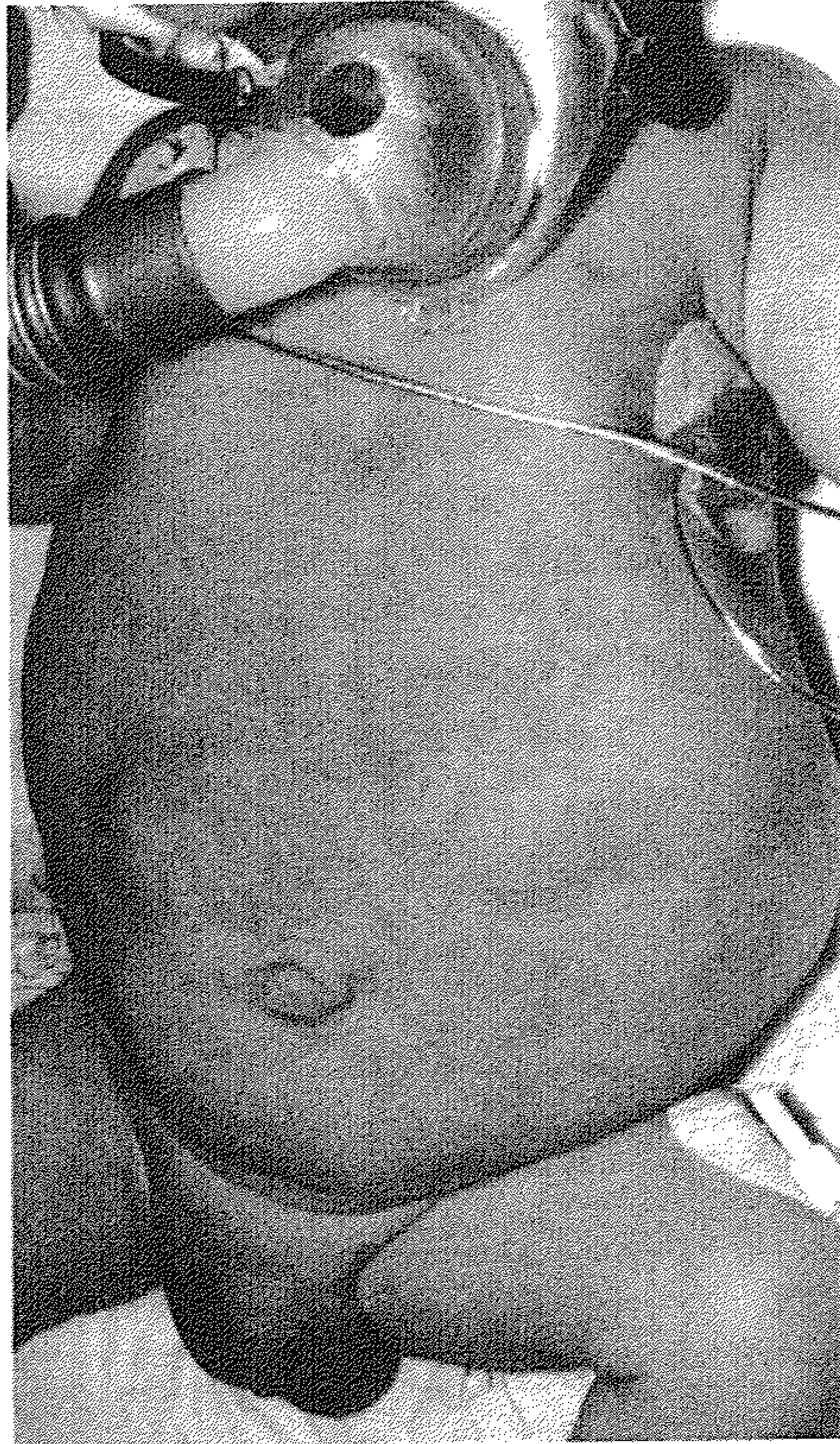
لا تقوم الأعصاب الشوكية بدور هام على مستوى التمايز والتعصيب الحركي لمجموعة العضلات الطرفية فحسب بل تقوم بالتعصيب الحسي أيضاً للبَضْعات (القطاعات) الجلدية.

ومع أن نماذج القطاعات الجلدية الأصلية تتبدل مع نمو الطرف إلاّ الترتيب المتتالي المنتظم يبقى مميزاً في فترة البلوغ (الشكل 5.9).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

يشيع الغياب الجزئي أو الكامل لعضلة أو أكثر من العضلات نوعاً ما. وأحد أفضل الأمثلة على ذلك الغياب الجزئي أو الكامل للعضلة الصدرية الكبيرة (**شذوذ بولاند**). ويمكن أن يحدث على نحو مشابه غياب كامل أو جزئي في العضلات: الأخمصية الطويلة والمسننة الأمامية والفخذية الرباعية.

يؤدي الغياب الجزئي أو الكامل لمجموعة العضلات البطنية إلى حدوث متلازمة البطن البرقوقية (الشكل 7.9)، وعادة ما يكون الجدار البطنـــي رقيقاً جداً بحيث يمكن مشاهدة الأعضاء أو جسها بسهولة، وكثيراً ما يترافق هذا العيب مع تشوهات الجهاز البولي والمثانة.



الشكل 7.9: متلازمة البطن البرقوقية: البطن متوسعة نتيجة عدم تنسج عضلات الجدار البطنـــي.

العضلةُ القلبيةُ Cardiac Muscle

تتطور العضلة القلبية من الأديم المتوسط الحَشَوِيّ المحيط بالأنبوب القلبـــي البطانـــي. وتلتصق الأرومات العضلية ببعضها بروابط خاصة تتطور فيما بعد إلى **الأقراص المقحمة**. وتتطور الألياف العضلية كما في العضلة الهيكلية ولكن لا تلتحم الأرومات العضلية هنا. وتشاهد أثناء التطور المتأخر بعض حُزَم الخلايا العضلية الخاصة القليلة على شكل ألياف عضلية مضطربة وغير منتظمة، وهذه الألياف هي **ألياف بوركنج** والتـــي تشكل جهاز النقل القلبـــي.

العضلةُ الملساءُ Smooth Muscle

تشتق العضلات الملساء في جدار المعى ومشتقاته من الأديم المتوسط الحَشَوِيّ المحيط بالأديم البطانـــي لهذه التراكيب. وتتمايز العضلات الملساء الوعائية عن الأديم المتوسط المجاور للبطانة الوعائية. وأما العضلات القابضة والموسعة للحدقة والنسيج العضلي في الغدد الثديية والعرقية فإنها تنشأ من الأديم الظاهر.

ملخّص Summary

تنشأ معظم العضلات من **الأديم المتوسط**، وتشتق العضلات الهيكلية من الأديم المتوسط المجاور للمحور، بما في ذلك: (آ) الجُسَيْدات التـــي تنشأ عنها عضلات الهيكل المحوري والجدار البطنـــي والأطراف. (ب) القسيمات الجسدية التـــي تنشأ عنها عضلات الرأس. وتشتق الخلايا المولدة للنسيج العضلي من الخلايا الظهرية الوحشية والظهرية الإنسية من الجُسَيْدات. وتعبر خلايا الجزء الظهري الوحشي بوساطة ***MYO-D*** وتهاجر لتشكل عضلات القسيم السفلي. وأما خلايا الجزء الظهري الإنسي فتعبر بوساطة (***MYF5***) وتهاجر بطنياً إلى البَضْعة الجلدية لتشكل البَضْعة العضلية وأخيراً تشكل عضلات القسيم الخلفي. وتنقسم في الأسبوع الخامس الخلايا الطليعية العضلية إلى جزء ظهري صغير (القسيم الخلفي) يتعصب بالشعبة الأولية الظهرية، وجزء بطنـــي كبير (القسيم السفلي) يتعصب بالشعبة الأولية البطنية. وتشكل الأرومات العضلية في القسيمات الخلفية (الظهرية) العضلات

الباسطة للعمود الفقري. وأما الأرومات العضلية في القسيمات السفلية فتشكل العضلات الطرفية وعضلات جدار البطن. ويشتق النسيج الضام من الجُسَيْدات والأدم المتوسطي الجسدي والعرف العصبـــي (المنطقة الرأسية)، مقدمة مرصافاً Template لتأسيس النماذج العضلية. وتشتق معظم العضلات الملساء والألياف العضلية القلبية من الأدم المتوسط الحَشَوِيّ بينما تشتق العضلات الملساء للحدقة والغدد الثديية والعرقية من الأدم الظاهر.

مشاكل للحل

1. *تشتق الخلايا العضلية من منطقتين من الجُسَيْدات، ما هما؟ وأي المنطقتين تشكل القسيم الخلفي؟ وأيهما تشكل القسيم السفلي؟ وما العضلات التـــي تشكلهما هاتان المنطقتان؟*
2. *عند فحص وَليدة أنثى لاحظت بأن حلمتها اليمنـــى أخفض من اليسرى وأنَّ الثنية الإبطية الأمامية اليمنـــى غائبة تقريباً، ما تشخيصك للحالة؟*
3. *على أي نمط من النسج يعتمد إطراز العضلات؟*
4. *كيف تشرح الحقيقة بأنَّ العصب الحجابـــي الذي ينشأ عن القطع الرقبية 3 ,4 ,5 يعصب الحجاب في المنطقة الصدرية.*

قراءات مقترحة

Blagden CS, Hughes SM: Extrinsic influences on limb muscle organization. *Cell Tiss Res* 296:141, 1999.

Brand-Seberi B, Christ B: Genetic and epigenetic control of muscle development in vertebrates. *Cell Tiss Res* 296:199, 1999

Braun T, Arnold HH: *Myf5* and *MyoD* genes are activated in distinct mesenchymal stem cells and determine different skeletal muscle lineages. *EMBO J* 15:310, 1996.

Chevallier A, Kieny M, Mauger A: Limb-somite relationship: origin of the limb musculature. *J Embryol Exp Morphol* 41:245, 1977.

Christ B, Jacob M, Jacob HJ: On the origin and development of the ventrolateral abdominal muscles in the avian embryo. *Anat Embryol* 166:87, 1983.

Cossu G, et al.: Activation of different myogenic pathways: *myf5* is induced by the neural tube and *MyoD* by the dorsal ectoderm in mouse paraxial mesoderm. *Development* 122:429, 1996.

Levi AC, Borghi F, Garavoglia M: Development of the anal canal muscles. *Dis Colon Rectum* 34:262, 1991.

Noden DM: The embryonic origins of avian cephalic and cervical muscles and associated connective tissues. *Am J Anat* 168:257, 1983.

Noden DM: Craniofacial development: new views on old problems. *Anat Rec* 208:113, 1984.

Noden DM: Interactions and fates of avian craniofacial mesenchyme. *Development* 103:121, 1988.

الفصـــل العاشر

أجواف الجسم Body Cavities

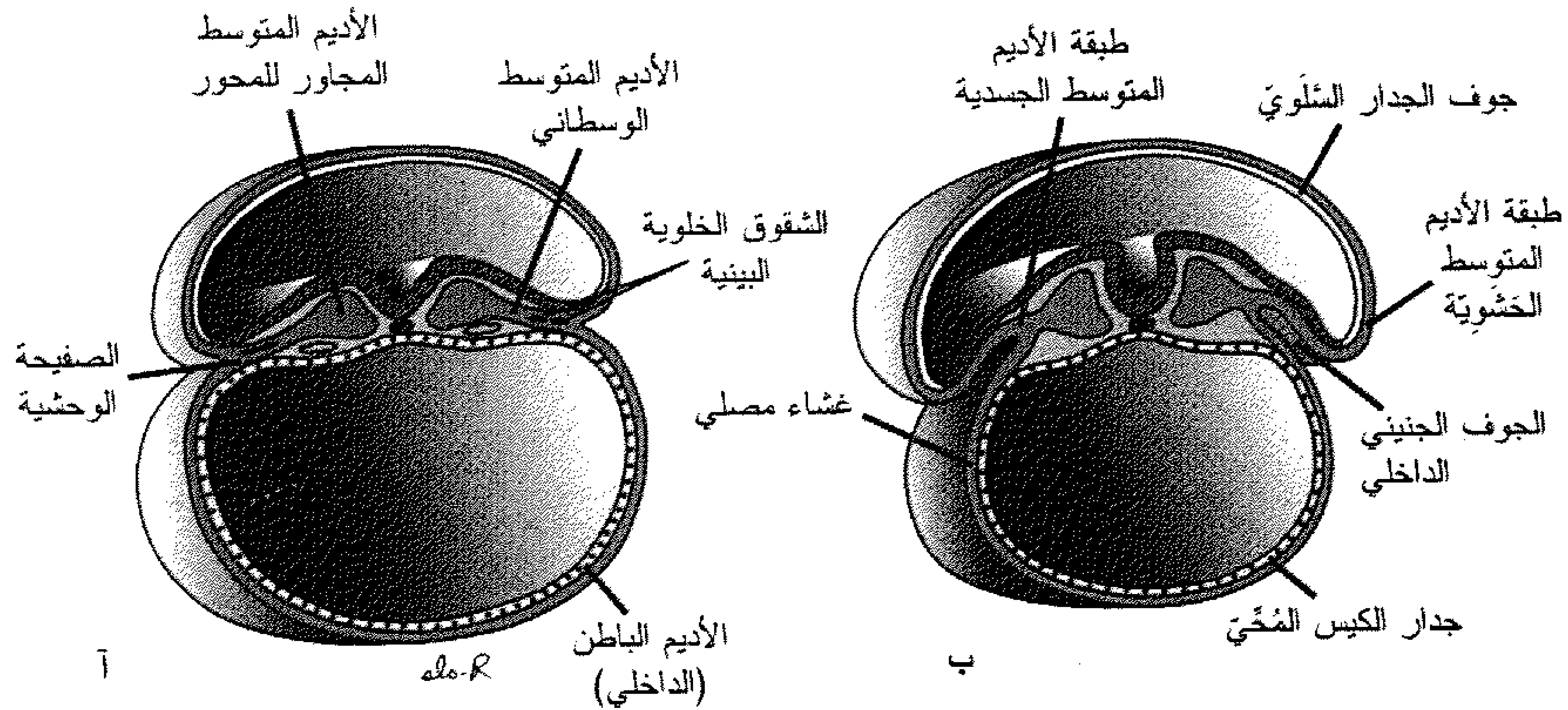
تكوين الجوف الجنيني الداخلي

Formation of the Intraembryonic Cavity

يتمايز في نهايـــة الأسبوع الثالث الأديم المتوسط داخل الجنين وعلى جانبـــي الخط المتوسط إلى جزء مجاور للمحور هو الجزء الوسطانـــي وصفيحة جانبـــية (الشكل)آ1.10 ، وعندمـــا تظهر الفلوع (الشقـــوق) بين الخلوية في الأديم المتوســـط الجانبـــي تنقسم الصفيحتـــان إلى طبقتين: **الطبقـــة الأديمية المتوسطة الجسدية والطبقة الأديمية المتوسطة الحَشَوِيّة**. وتتمادى هذه الأخيرة مع الأديم المتوسط لجدار الكيس المُحّيّ (الشكل)ب1.10 ويشكل الحيِّز المحدود بهذه الطبقات **الجوف الجنينـــي الداخلي (جوف الجسم** .

ويكون هذا الجوف الجنينـــي الداخلي في البداية (داخل الجنين) في جانبية الأيمن والأيسر باتصال مفتوح مع الجوف الجنينـــي الخارجي (خارج الجنين). ويزول هذا الاتصال عندمـــا ينثنـــي جسم الجنين رأسياً ذنبياً وفي الجانبين (الشكل1.10 آ و د)، ويتوسع بهذا الأسلوب الجوف داخل الجنين من

المنطقة الصدرية إلى المنطقة الحوضية.



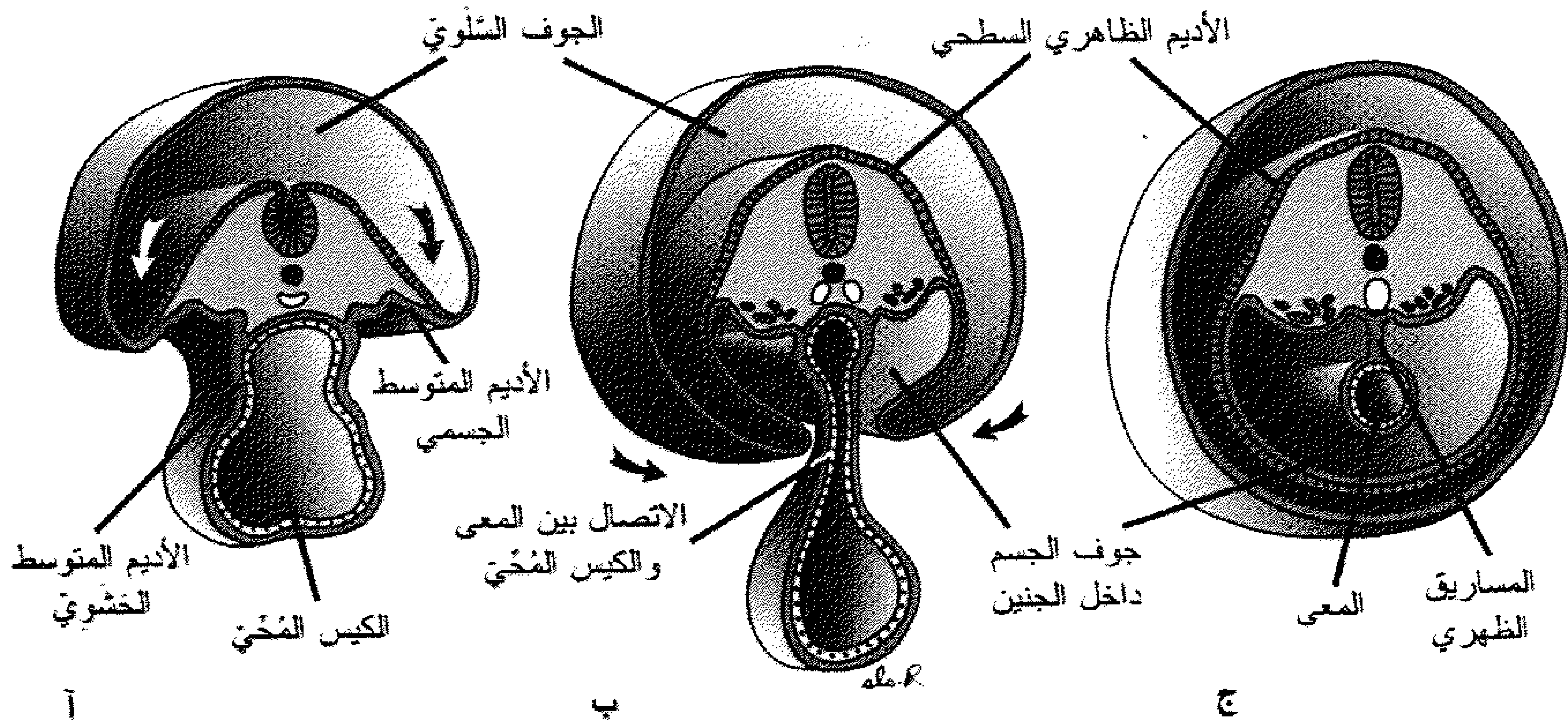
الشكل 1.10: آ. مقطع مستعرض في جنين عمره 19 يوماً تشاهد فيه شقوق خلوية بينية في الأدم المتوسط من الصفيحة الجانبية. **ب**. المقطع لجنين بعمر 20 يوماً تقريباً، وتنقسم الصفيحة الجانبية إلى طبقتين من الأدم المتوسط الجسدي والحَشَويّ والتـــي تحدد الجوف الحَشَويّ العام الداخلي للجنين. وتتمايز النسج التـــي تحدد هذا الجوف العام إلى أغشية مصلية.

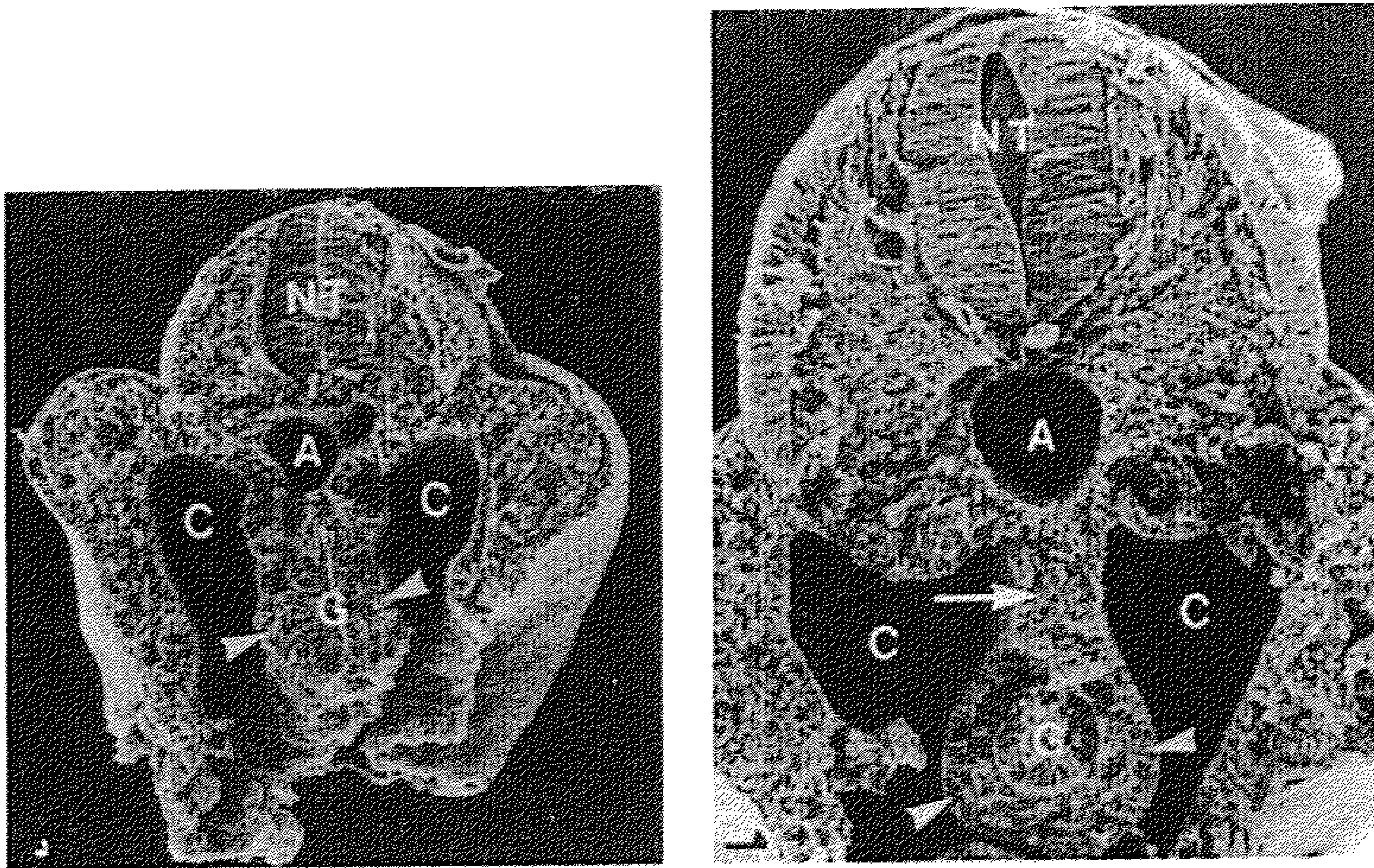
علاقات سريريَّة CLINICAL CORRELATES

عيوبُ الجدارِ الجسميِّ Body Wall Defects

قد تشمل عيوبُ جدار الجسم البطنية في الصدر والبطن القلبَ والأحشاء البطنية والأعضاء البولية التناسلية. وقد تكون ناجمة عن فشل انثناء الجسم، وفي هذه الحالة فإنّ واحداً أو أكثر من الانثناءات الأربعة (الرأسي والذنبـــي والجانبيين) تكون مسؤولة عن انغلاق جدار الجسم البطنـــي عند السرة وعن فشل ذلك التطور في تلك المنطقة. وهناك سبب آخر لهذه العيوب هو نقص نماء تراكيب جدار الجسم، بما في ذلك العضلات أو العظم أو الجلد.

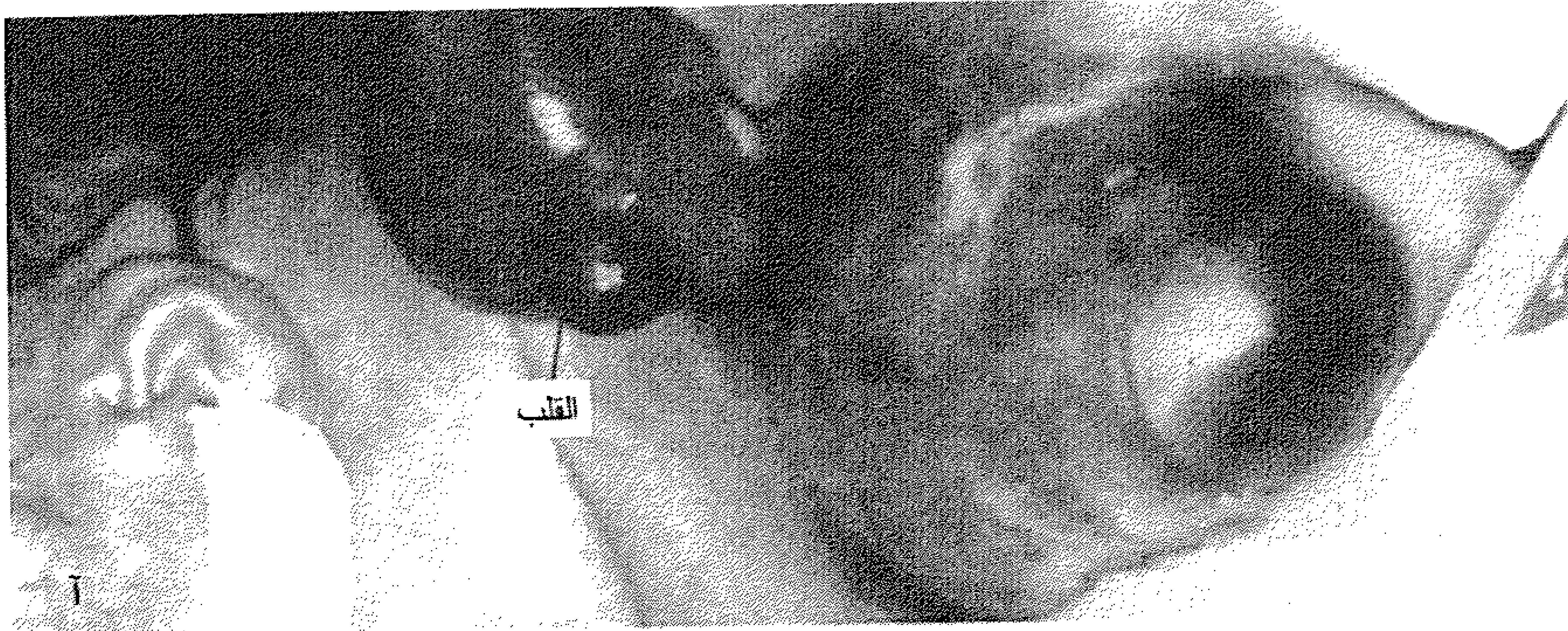
القصُّ المشقوقُ cleflsternum هو عيب في جدار الجسم البطنـــي ينجم عن عوز التحام الشريطين الأدميين المتوسطين في الجهتين والمسؤولين عن تكوين هذا التركيب القصي. ويبرز القلب في بعض الحالات عبر العيب القصي (سواء الشق القصي أم غياب الثلث السفلي من القص) ويتوضع خارج الجسم (**انتباذ القلب**) (الشكل 3.10آ). وقد يشمل العيب أحياناً الصدر والبطن منشئاً طيفاً من الشذوذات تعرف باسم **خماسية كانتريل** وتشمل ما يلي:

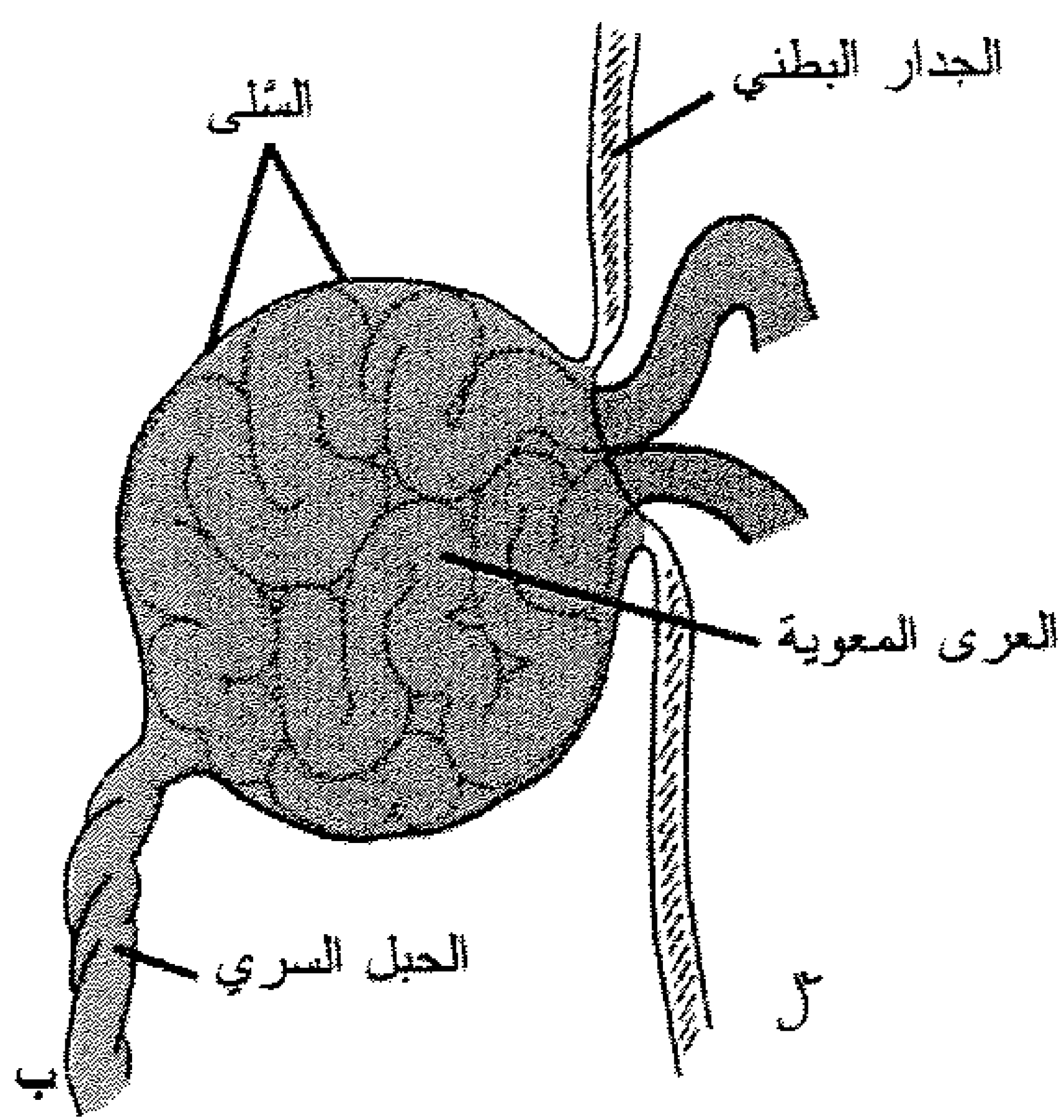


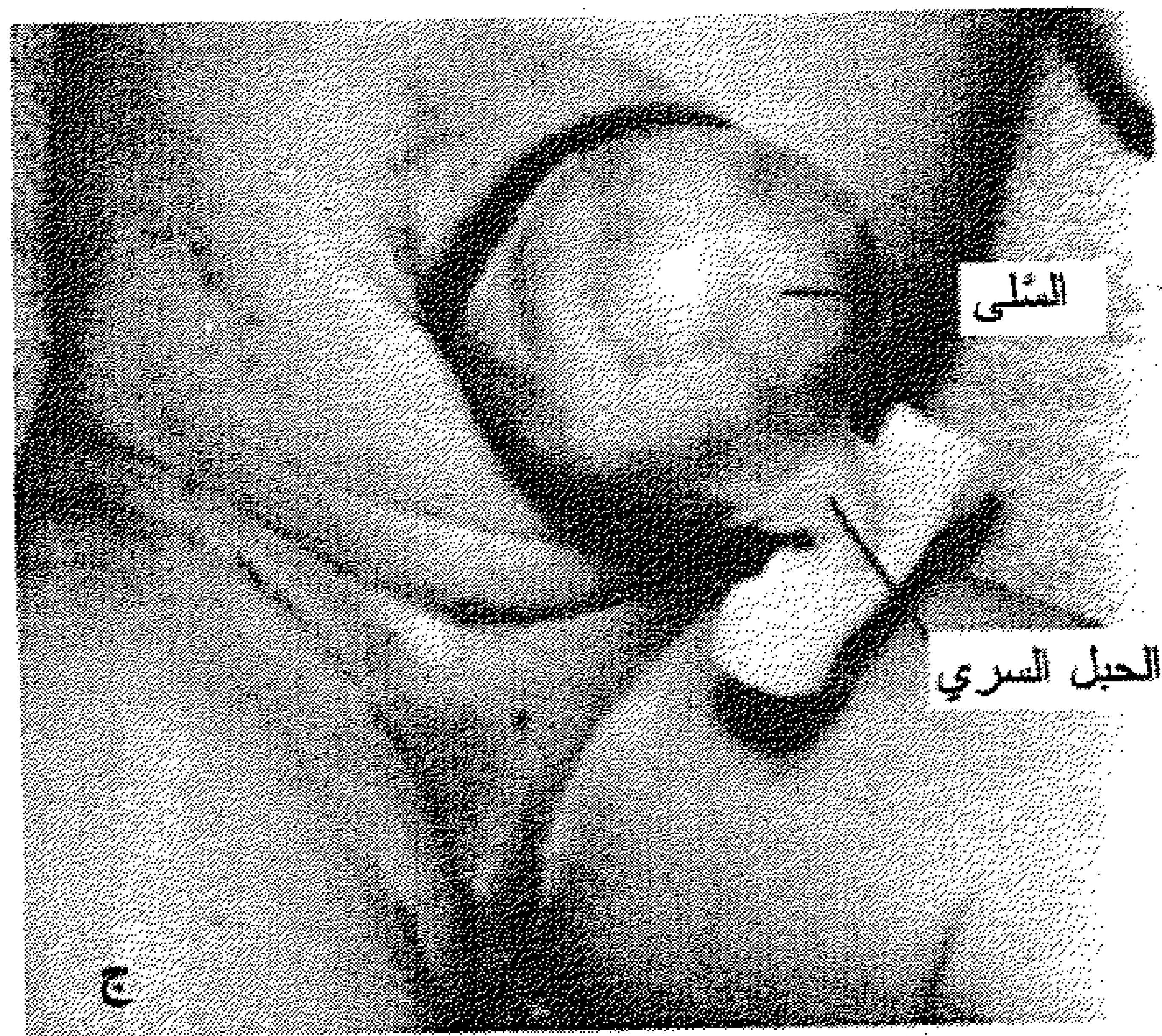


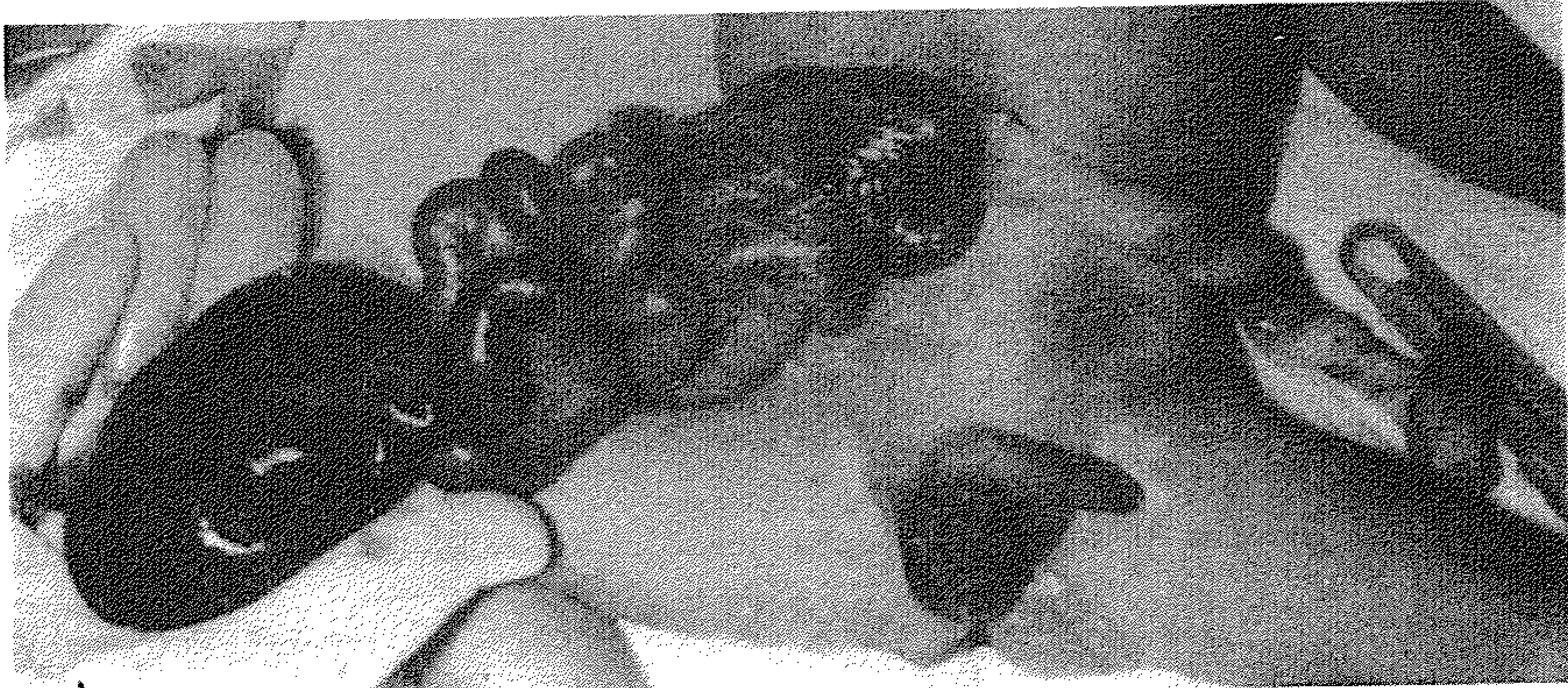
الشكل 2.10: مقاطع مستعرضة عبر أجنة بمراحل مختلفة من النماء. آ. الجوف الجنينـــي الداخلي باتصال مفتوح مع الجوف الجنينـــي الخارجي. **ب**. يقترب الجوف الجنينـــي الداخلي من الانفصال عن الجوف الجنينـــي الخارجي. ج. تتمادى في نهاية الأسبوع الرابع طبقتا الأدمِ المتوسط الحَشَوِيّة مع الطبقتين الجسديتين كغشاء مضاعف الطبقة. ويمتد المساريق الظهري من الحدود الرأسية للمعى الأمامي إلى نهاية المعي الخلفي. **د** و**هـ** صورتان إلكترونيتان تفريسيتان لمقطعين عبر جنينين لفأر تظهران تفاصيل مشابهة لتلك الموجودة في **ب** وج على التوالي. *G*: أنبوب المعى (رأسي السهم)، الأدم المتوسط الحَشَوِيّ. *C*: جوف الجسم (السهم)، المساريق الظهري. *A*: الأبهر الظهري. *NT*: الأنبوب العصبـــي.

القص المشقوق، انتباذ القلب، القيلة السرية، الفتق الحجابـــي (الجزء الأمامي)، العيوب القلبية الخلقية (عيوب الحاجز بين البطينين، رباعي فالو). ويبدو أنَّ عيب انتباذ القلب ينجم عن سوء تطور الانثناءين الرأسي والجانبـــي.









الشكل 3.10: عيوب جدار الجسم البطنية (الأمامي). آ. طفل مصاب بانتباذ القلب. فشل الأديم المتوسط القصي في الالتحام وتوضع القلب خارج الجسم. **ب**. قيلة سرية مع فشل العرى المعوية في العودة إلى جوف الجسم عقب الفتق الفيزيولوجي. العزى المفتوقة مغطاة بالسَّلى. **ج**. قيلة سرية لدى وليد. **د**. وليد مصاب بانشقاق البطن الخلقي، حيث عادت العرى المعوية إلى جوف الجسم ثم انفتقت مرة أخرى عبر شق في جدار البطن، وعادةً ما يكون ذلك على يمين السرة في مكان تراجع الوريد السري الأيمن. وعلىخلاف القيلة السرية فالعيب هنا لا يتغطى بالسَّلى.

القيلةُ السُّرِّيَّةُ omphalocele (الشكل 3.10ب) هي انفتاق حشوي بطني عبر الحلقة السرية الضخمة. والأحشاء التي يمكن أن تكون موجودة هي: الكبد والأمعاء الدقيقة والغليظة والمعدة والطحال أو المثانة وتكون مغطاة بالسَّلى. وأما سبب القيلة السرية فهو فشل عودة المعى إلى جوف الجسم من انفتاقه الفيزيولوجي خلال الأسابيع بين السادس والعاشر. وتترافق القيلة السرية التي تحدث بنسبة 10000/2.5 ولادة بمعدل مرتفع من نسبة الوفيات (25%) وكذلك بتشوهات شديدة (50%) وعيوب في الأنبوب العصبي (40%). وتوجد الشذوذات الصبغية في حوالي 50% من الولدان الأحياء الذين لديهم قيلة سرية.

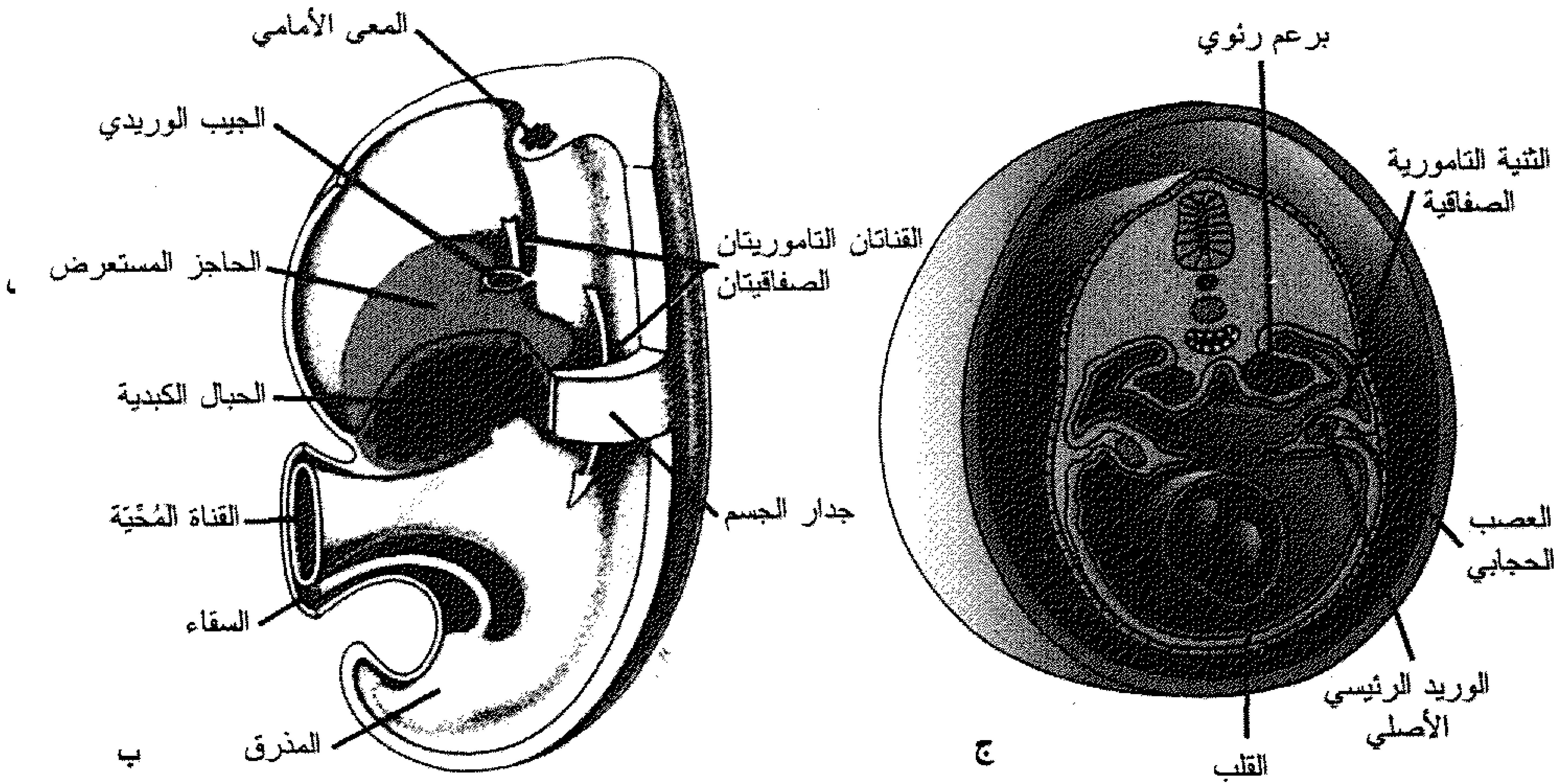
انشقاقُ البطْنِ الخِلْقِيُّ gastrochisis (الشكل 3.10ج) وهو انفتاق محتويات البطن عبر جدار الجسم مباشرة إلى الجوف السلوي ويحدث وحشياً بالنسبة للسرة، وفي الجهة اليمنى عادة. ومن خلال منطقة ضعيفة بسبب تراجع الوريد السري الأيمن والذي يختفي على نحو طبيعي. ولا تكون الأحشاء مغطاة بالصفاق أو بالسَّلى وقد يتخرب المعى نتيجة التعرض للسائل السَّلَويّ. يتصاحب كل من القيلة السرية وانشقاق البطن الخلقي بارتفاع مستوى البروتين الجنيني الألفائي في السائل السَّلَويّ قبل الولادة والذي يمكن تحريه قبل الولادة.

تحدث حالة انشقاق البطن الخلقية بنسبة 10000/1 ولادة لكنها تزداد تواتراً ولاسيما لدى الشابات، وقد يرتبط ذلك باستخدام الكوكايين، وعلى خلاف القيلة السرية، لا يترافق انشقاق البطن بشذوذات صبغية أو عيوب شديدة، ولذلك فإنَّ معدل البُقْيا ممتاز مع أنَّ الانفتال (دوران المعى) يؤدي إلى توقف الإمداد بالدم والذي يمكن أن يتلف مناطق كبيرة من الأمعاء ويسبب وفاة الجنين.

الأغشيَةُ المَصْلِيَّةُ Serous Membranes

تبطن خلايا الأدِيم المتوسط الجسدية الجوف الجنيني الداخلي وتصبح متوسطية وتشكل طبقة جدارية من الأغشية المصلية تبطن القسم الخارجي من الجوف الصفاقي والجنبي والتاموري. وبطريقة مشابهة فإنَّ خلايا طبقة الأديم المتوسط الحَشَوِيّة تشكل طبقة حشوية من الأغشية المصلية تغطي الأعضاء البطنية والرئتين والقلب (الشكل 1.10). وتتمادى الطبقتان الحَشَوِيّة والجدارية مع بعضهما لتشكلا المساريق الظهرية (الشكل 2.10ج ود) والذي يعلّق





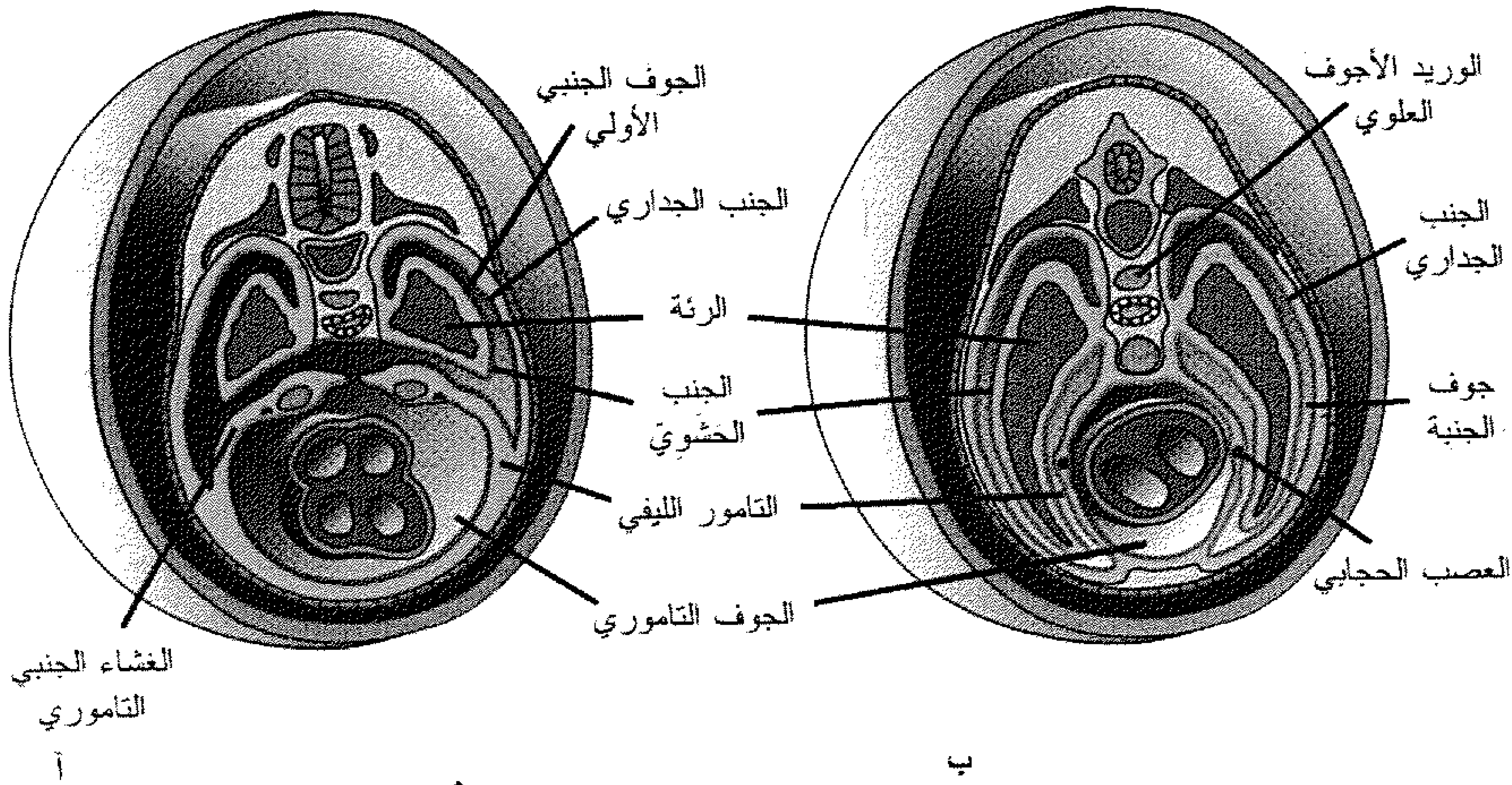
الشكل 4.10: آ. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية تظهر منظراً بطنياً لجنين فأر يعادل الأسبوع الرابع تقريباً من النماء البشري. الأنبوب المعوي مغلق ، وتشاهد البوابات المعوية الأمامية والخلفية (رؤوس الأسهم). ويتوضع القلب (H) في الجوف الأولي الجنبي التاموري (النجمتان)، والذي ينعزل تدريجياً عن جوف البطن بالحاجز المستعرض (السهم)، **ب**. جزء من الجنين في حوالي الأسبوع الخامس وقد أزيلت أجزاء من جدار الجسم والحاجز المستعرض لإظهار القناتين التامورية الصفاقية. لاحظ ثخانة الحاجز المستعرض والحبال الكبدية التي تخترق الحجاب. **ج**. نمو البرعمين الرئويين في القناتين التامورية الصفاقية. لاحظ الثنية الجنبية التامورية.

الأنبوب المعوي في الجوف الصفاقي. ويكون هذا المساريق الظهري في البدء شريطاً ثخيناً من الأديم المتوسط ويسير متمادياً من الحدود الرأسية للمعى الأمامي إلى نهاية المعى الخلفي. ويوجد المساريق البطني فقط من المعى الأمامي الذنبي إلى القسم العلوي من الاثنا عشري وينتج عن ترقق الأديم المتوسط للحاجز المستعرض (انظر الفصل 13). وتتألف هذه المساريق من طبقتين من الصفاق والتي تقدم طريقاً للأوعية الدموية والأعصاب والأوعية اللمفاوية للأجهزة العضوية.

الحِجابُ والجوفُ الصَّدْرِيُّ Diaphragm and Thoracic Cavity

إنَّ **الحاجزَ المستعرض** هو صفيحةٌ ثخينة من النسيج الأديمي المتوسط تشغل الحيز بين الجوف الصدري وسويقة الكيس المُحِّيّ (الشكل 4.10آ وب). ولا يفصل هذا الحاجزُ الجوفَ الصدري عن الجوف البطني تماماً لكنه يترك فتحتين كبيرتين هما الفتحتان التامورية الصفاقية الموجودتان على جانبي المعى الأمامي (الشكل 4.10ب).

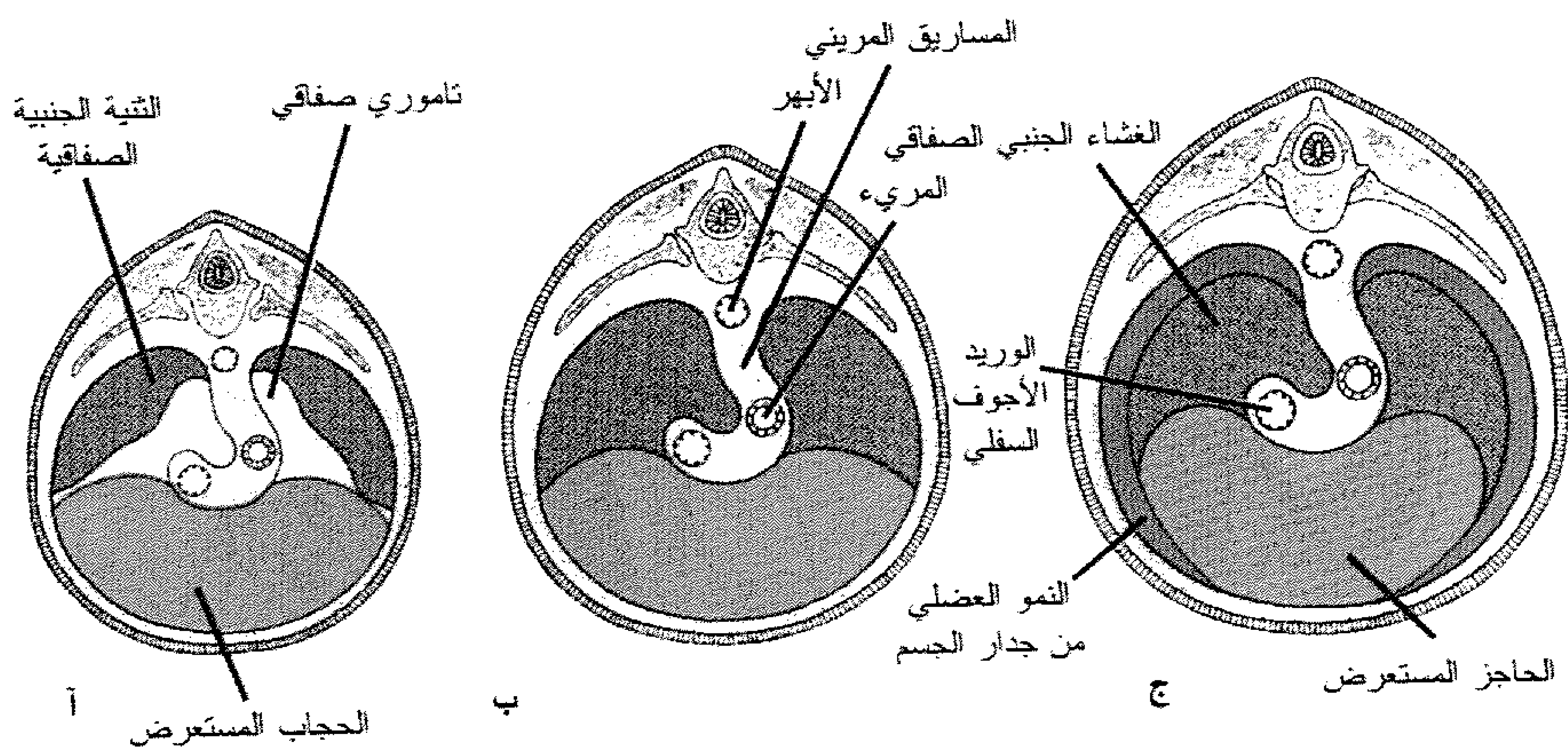
وعندما يبدأ برعما الرئتين بالنمو فإنهما يتوسعان بالامتداد في الاتجاه الذنبي الجانبي (الوحشي) ضمن القناتين التاموريتين الصفاقيتين (الشكل 4.10ج). ومع النمو السريع للرئتين تصبح هاتان **القناتان صغيرتين** جداً وتبدأ الرئتان بالتوسع إلى داخل اللحمة المتوسطة لجدار الجسم ظهرياً ووحشياً وبطنياً (الشكل 4.10ج). ويقع التمدد البطني والوحشي خلف الثنيتين الجنبية التامورية. وتظهر هاتان الثنيتان في البدء كحيدين صغيرين يبرزان إلى الجوف الصدري الأولي غير المنقسم (الشكل 4.10ج). ومع توسع الرئتين ينقسم الأديم المتوسط للجدار الجسمي إلى قسمين (الشكل 5.10) هما: (آ) الجدار المحدد للصدر (ب) **الأغشية الجنبية التامورية** والتي تمدد أو توسع الثنيات الجنبية التامورية والتي تحتوي **الأوردة الرئيسية الأصلية والعصبين الحجابيين.** ثم يترل القلب بعد ذلك مع تغيرات في وضعية الجيب الوريدي تحول الأوردة الرئيسية الأصلية باتجاه الخط المتوسط، وتنسحب الأغشية الجنبية التامورية باتجاه الخارج بنمط يشبه المساريق (الشكل 5.10آ). وأخيراً تلتحم مع بعضها ومع جذر الرئتين. وينقسم جوف الصدر إلى **جوف محدد حول القلب وجوفين جنبيين** (الشكل 5.10ب). وتشكل الأغشية الجنبية التامورية **التامور الليفي** لدى البالغين.



الشكل 5.10: آ. تحول القناتين التاموريتين الصفاقيتين إلى الجوفين الجنبيين وتشكل الأغشية الجنبية التامورية. لاحظ أنَّ الثنيتين الجنبيتين التاموريتين تحتويان الأوردة الرئيسية الأصلية والعصب الحجابي وتنقسم لُحمة الجدار الجسمي إلى أغشية جنبية تامورية وجدار جسمي محدد. **ب**. الصدر بعد التحام الثنيتين الجنبيتين التاموريتين مع بعضهما ومع جذر الرئتين. لاحظ توضع العصب الحجابي الآن في التامور الليفي، ويتطور الوريد الرئيسي الأيمن إلى الوريد الأجوف العلوي.

تَكْوينُ الحِجابِ Formation of the Diaphragm

على الرغم من انفصال الجوفين الجنبيين عن الجوف التاموري إلاَّ أنهما يبقيان باتصال مفتوح مع الجوف البطني (الصفاقي) حيث يكون الحجاب ناقصاً. وتنغلق الفتحة بين الجوفين المتوقعين مستقبلاً مع مزيد من التطور وهما الجوف الجنبي والجوف الصفاقي، بوساطة ثنيتين لهما شكل هلالي متزايد هما الثنيتان **الجنبيتان الصفاقيتان**، واللتان تبرزان في النهاية الذَّنَبِيَّة للقناتين التامورية الصفاقية (الشكل 6.10آ)، وتمتد الثنيتان إنسياً وبطنياً بالتدريج ثم تلتحمان بعد ذلك خلال الأسبوع السابع مع مساريق المريء ومع الحاجز المستعرض (الشكل 6.10ب). ومن هنا ينغلق الاتصال بين المواضع الجنبية والصفاقية من جوف الجسم بوساطة الأغشية الجنبية الصفاقية. ومع التوسع الإضافي في الجوفين الجنبيين بالنسبة للحمة المتوسطة لجدار الجسم فإنها تضيف حافة محيطية للأغشية الجنبية الصفاقية (الشكل 6.10ج). وحالما تتأسس هذه الحافة تنشأ أرومات عضلية في جدار الجسم تخترق الأغشية لتشكل الجزء العضلي من الحجاب.



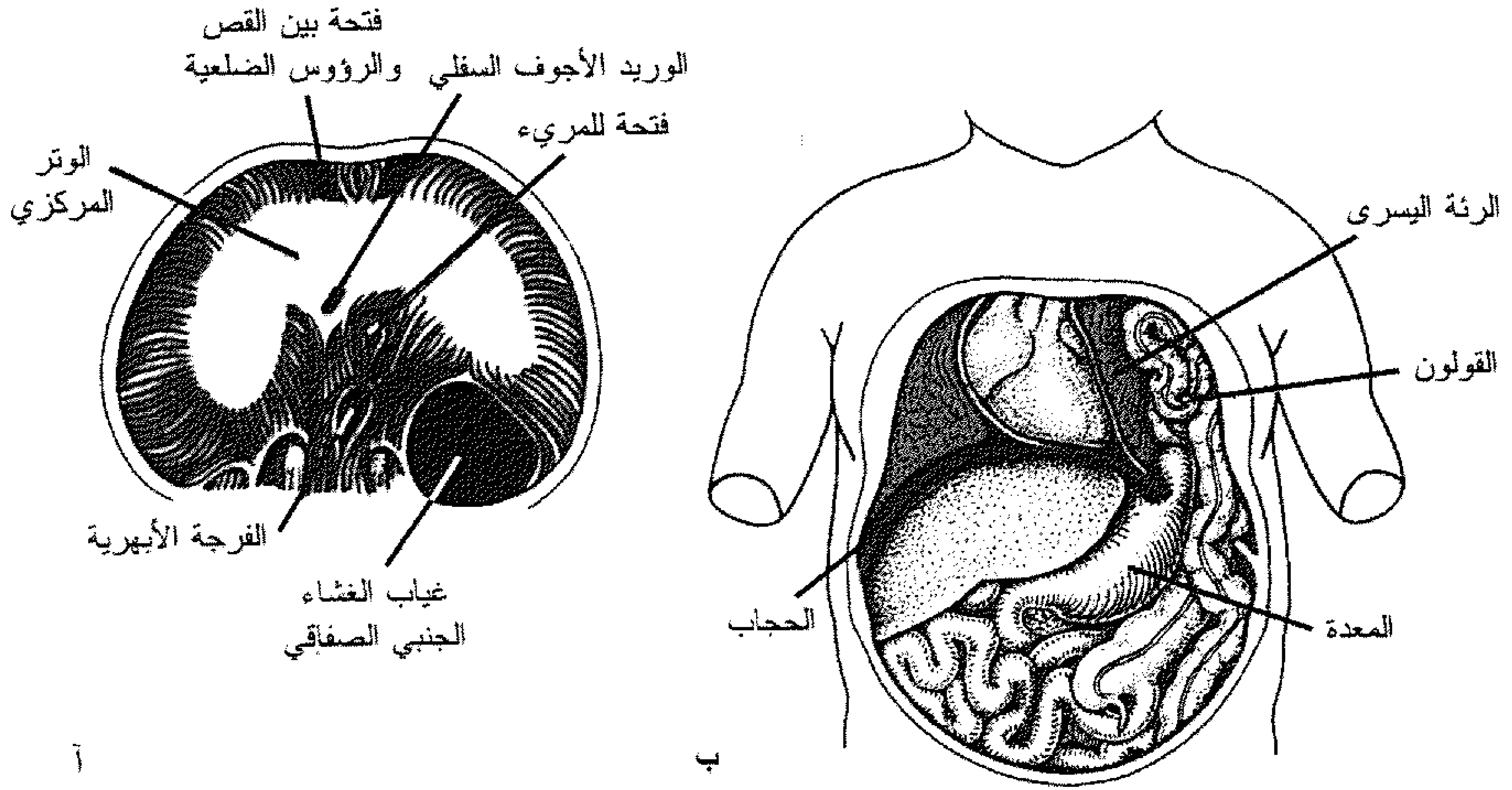
الشكل 6.10: تطور الحجاب، آ. تظهر الثنيتان الجنبيتان التاموريتان في بداية الأسبوع الخامس. **ب**. تلتحم الثنيتان الجنبيتان التاموريتان مع الحاجز المستعرض ومساريق المريء في الأسبوع السابع وتعزلان الجوف الصدري عن الجوف البطنـــي. ج. مقطع مستعرض في الشهر الرابع من التطور. هناك حافة إضافية تشتق من جدار الجسم وتشكل معظم الجزء المحيطي من الحجاب.

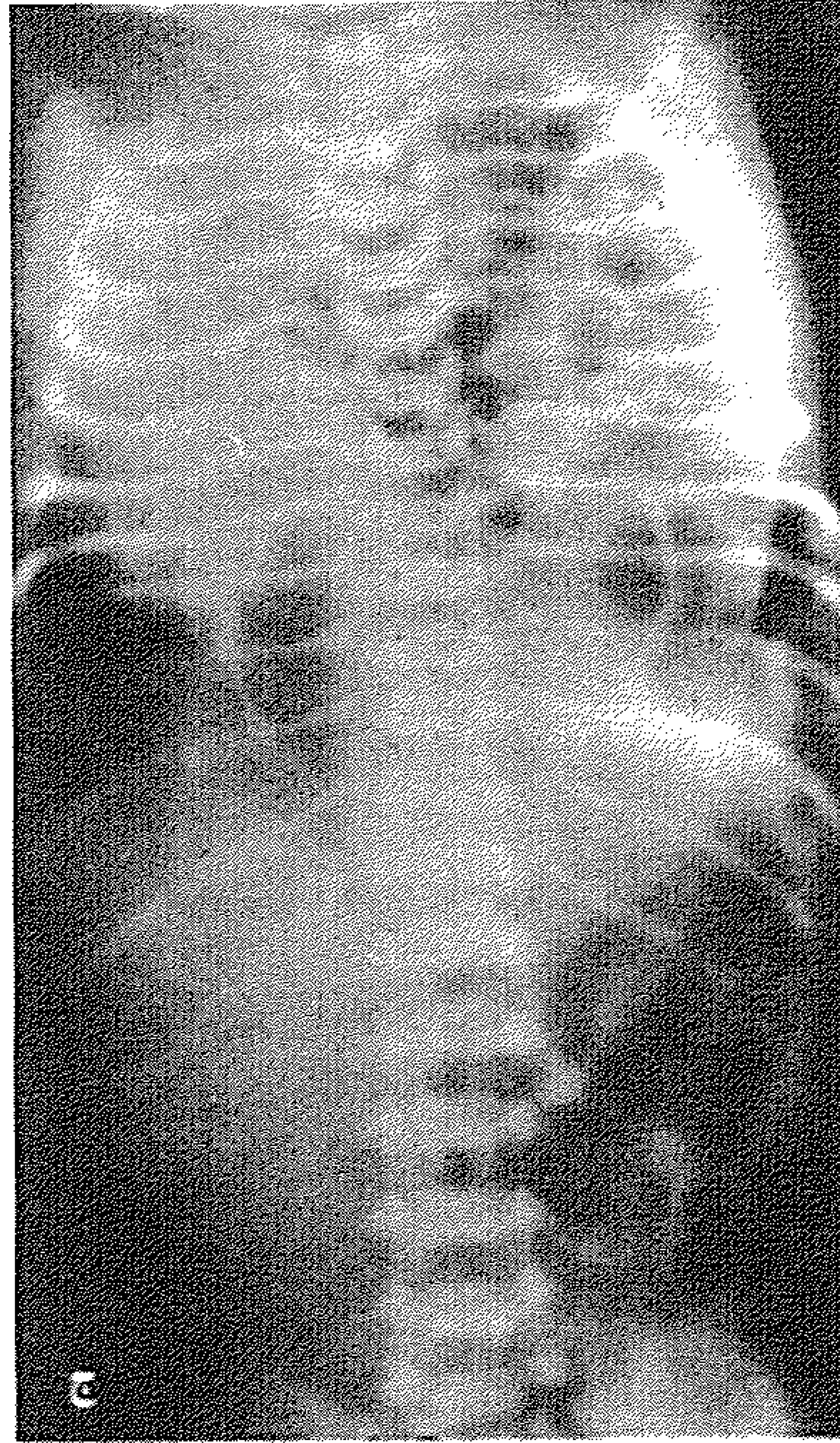
وهكذا يشتق الحجاب من التراكيب التالية: (آ) الحاجز المستعرض الذي يشكل الوتر المركزي للحجاب. (ب) الغشائين الحجابـــي الصفاقي (ج) المكونات العضلية من الجدارين الجسديين الوحشي (الجانبـــي) والبطنـــي (الأمامي). (د) مساريق المريء حيث تتطور عنها سيقان الحجاب (الشكل 6.10ج).

يتوضع الحاجز المستعرض في البدء مقابل الجُسَيْدات الرقبية، وتنمو المكونات العصبية من القطع الرقبية **الثالثة والرابعة والخامسة من الحبل الشوكي** إلى الحجاب. وتعرف هذه الأعصاب في البداية باسم **الأعصاب الحجابية** وتمر إلى الحجاب عبر الثنيتين الجنبيتين التاموريتين (الشكل 4.10ب)، وهذا ما يفسر أنَّ التمدد اللاحق للرئتين والحجاب النازل يحول العصبين الحجابيين الذين يعصبان الحجاب إلى التامور الليفي (الشكل 5.10).

ومع أنَّ الحاجز المستعرض يقع مقابل القطع الرقبية أثناء الأسبوع الرابع، ففي الأسبوع السادس يصبح الحجاب المتطور على مستوى الجُسَيْدات الصدرية. وتحدث إعادة توضيع الحجاب بسبب النمو السريع للجزء الظهري من الجنين (العمود الفقري) بالمقارنة مع الجزء البطنـــي. وتنشأ مع بداية الشهر الثالث بعض الأشرطة الظهرية من الحجاب على مستوى

الفقـ ة القطنـة الأ ا .





الشكل 7.10: فتق حجابي خلقي آ. السطح البطني للحجاب مظهراً عيباً كبيراً في الغشاء الجنبي الصفاقي. **ب**. فتق العرى المعوية وجزء من المعدة إلى الجوف الجنبي الأيسر، وكثيراً ما يندفع القلب والمنصف إلى اليمين وتنضغط الرئة اليسرى. ج. صورة شعاعية لوليد مع عيب كبير في الجانب الأيسر من الحجاب. وقد دخلت الأحشاء البطنية إلى الصدر عبر العيب.

يعصب العصبان الحجابيان الحجابَ بأليافهما الحركية والحسية. ولما كانت معظم الأجزاء المحيطية من الحجاب تشتق من اللحمة المتوسطة للجدار الصدري فمن المقبول عموماً بأنّ بعض الأعصاب الوربية الصدرية السفلى تسهم بأليافها الحسية في تعصيب القسم المحيطي من الحجاب.

علاقات سَرِيرِيّة CLINICAL CORRELATES

الفُتوقُ الحِجابيَّةُ Diaphragmatic Hernias

الفتوق الحِجابية الخلقية إحدى أشيع التشوهات لدى الولدان (2000/1)، وأكثرها تواتراً تلك الناجمة عن فشل أحد الغشاءين الجنبيين الصفاقيين أو كليهما في غلق القناتين التاموريتين الصفاقيتين. وفي تلك الحالة يتمادى الجوفان الصفاقي والجنبـــي أحدهما مع الآخر على طول جدار الجسم الخلفي. وتسمح هذه الفتوق لأحشاء البطن أن تدخل إلى الجوف الجنبـــي. وتكون الفتوق في الجانب الأيسر بنسبة 85-90% من الحالات. ويمكن أن تدخل العرى المعويةُ والمعدةُ والطحال وجزءٌ من الكبد إلى الجوف الصدري عبر الفتق (الشكل 7.10). وتدفع الأحشاءُ البطنية الموجودة في الصدر القلبَ باتجاه الأمام وتضغط الرئتين اللتين غالباً ما تكونان ناقصتا التنسج. ويترافق العيب إذا كان كبيراً بنسبة عالية من الوفيات (75%) نتيجة نقص تنسج الرئتين وخلل وظيفتهما.

يفشل في بعض الأحيان جزء صغير من الألياف العضلية الحجابية في التطور فيبقى الفتق غير مكتشف حتـــى يبلغ الطفل بضع سنوات. وكثيراً ما يشاهد مثل هذا العيب في القسم الأمامي من الحجاب، وهو الفتق المجاور للقص. وقد يدخل كيس صفاقي صغير يحتوى العرى المعوية إلى الصدر بين الجزء القصي والضلعي من الحجاب (الشكل 7.10آ).

والنمط الآخر من الفتوق الحجابية هو الفتق المريئي، ويعتقد بأنه ناجم عن قصر خلقي في المريء، وفيه يبقى القسم العلوي من المعدة في الصدر وتضيّق المعدة على مستوى الحجاب.

ملخّص Summary



تظهر في نهاية الأسبوع الثالث الشقوق بين الخلايا في الأديم المتوسط وفي جانبـــي الخط الـــمتوسط. وعندما تلتحم هذه الأحياز يتشكل **الجوف الجنينـــي الداخلي**

(**جوف الجسم**) المحدد **بالأديم المتوسط الجسمي وطبقة الأديم المتوسط الحَشَوِيّ** (الشكلان 1.10 و2.10). ويمتد الجوف الجنيني الداخلي من المنطقة الصدرية حتى المنطقة الحوضية، وسيشكل الأديم المتوسط الجسدي **الطبقة الجدارية** من **الأغشية المصلية** المبطنة للقسم الخارجي من **الأجواف الصفاقية والجنبية والتامورية**. ستشكل **الطبقة الحَشَوِيّة** طبقة غشائية مصلية تغطي الرئتين والقلب وأعضاء البطن وهي **الطبقة الحَشَوِيّة المغطية للأعضاء**، وتتمادى هذه الطبقات حتى جذر الأعضاء ضمن الأجواف. (كما لو دُفِعَ أصبع ضمن بالون فتكون الطبقة المحيطة بالأصبع هي الطبقة الحَشَوِيّة وأما باقي البالون فيمثل الطبقة الجدارية أو الجسدية المحيطة بجوف الجسم). وتدعى الأغشية الموجودة ضمن البطن باسم الصفاق.

يقسم **الحجاب** جوف الجسم إلى جوفين هما **الجوف الصدري والجوف الصفاقي**. وهو يتطور من أربعة مكونات: (آ) **الحاجز المستعرض** (**الوتر المركزي**)، (ب) **الأغشية الجنبية الصفاقية** (ج) **المساريق الظهري للمريء**، (د) **المكونات العضلية من جدار الجسم** (الشكل 6.10). وتشمل الفتوق الحجابية الخلقية عيباً يحدث بكثرة ويتمثل بعيب في الغشاء الجنبي الصفاقي في الجانب الأيسر.

ينقسم **الجوف الصدري** إلى **جوف تاموري** (حول القلب) **وجوفين جنبيين للرئتين**، وذلك بوساطة **الأغشية الجنبية التامورية** (الشكل 5.10).

وتشكل طبقات مضاعفة من الصفاق المساريق mesentery التي تعلق الأنبوب المعوي وتقدم طريقاً للأوعية والأعصاب والأوعية اللمفاوية الخاصة بالأعضاء. ويعلق في البدء الأنبوب المعوي من النهاية الذَّنَبِيَّة للمعى الأمامي إلى نهاية المعى الخلفي إلى جدار الجسم الظهري بوساطة **المساريق الظهري** (الشكل 2.10ج ود). وتوجد **المساريق البطنية المشتقة** من الحجاب المستعرض فقط في منطقة الجزء الانتهائي من المريء والمعدة والجزء العلوي من الاثنا عشري (انظر الفصل 13).

مشاكل للحل

1. وليد لا يستطيع التنفس ومات بسرعة، وأظهر فتح الجثة بعد الوفاة عيباً حجابياً كبيراً في الجهة اليسرى وتشغل المعدة والأمعاء الجانب الصدري الأيسر. وكانت الرئتان ناقصتي

التنسج بشدة. فما الأسس الجنينية لهذا العيب؟

2. ولد طفل بعيب كبير إلى جانب السرة، وقد خرجت معظم الأمعاء الغليظة والدقيقة من العيب وهي غير مغطاة بالسَّلى فما الأسس الجنينية لهذا الشذوذ، وهل يجب عليك مراعاة وجود تشوهات أخرى ممكنة؟

قراءات مقترحة

Cunniff C, Jones KL, Jones MC: Patterns of malformations in children with congenital diaphragmatic defects. *J Pediatr* 116:258, 1990.

Puri P, Gormak F: Lethal nonpulmonary anomalies associated with congenital diaphragmatic hernia: implications for early intrauterine surgery. *J Pediatr Surg* 35:29, 1984.

Skandalakis JE, Gray SW: *Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies*. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

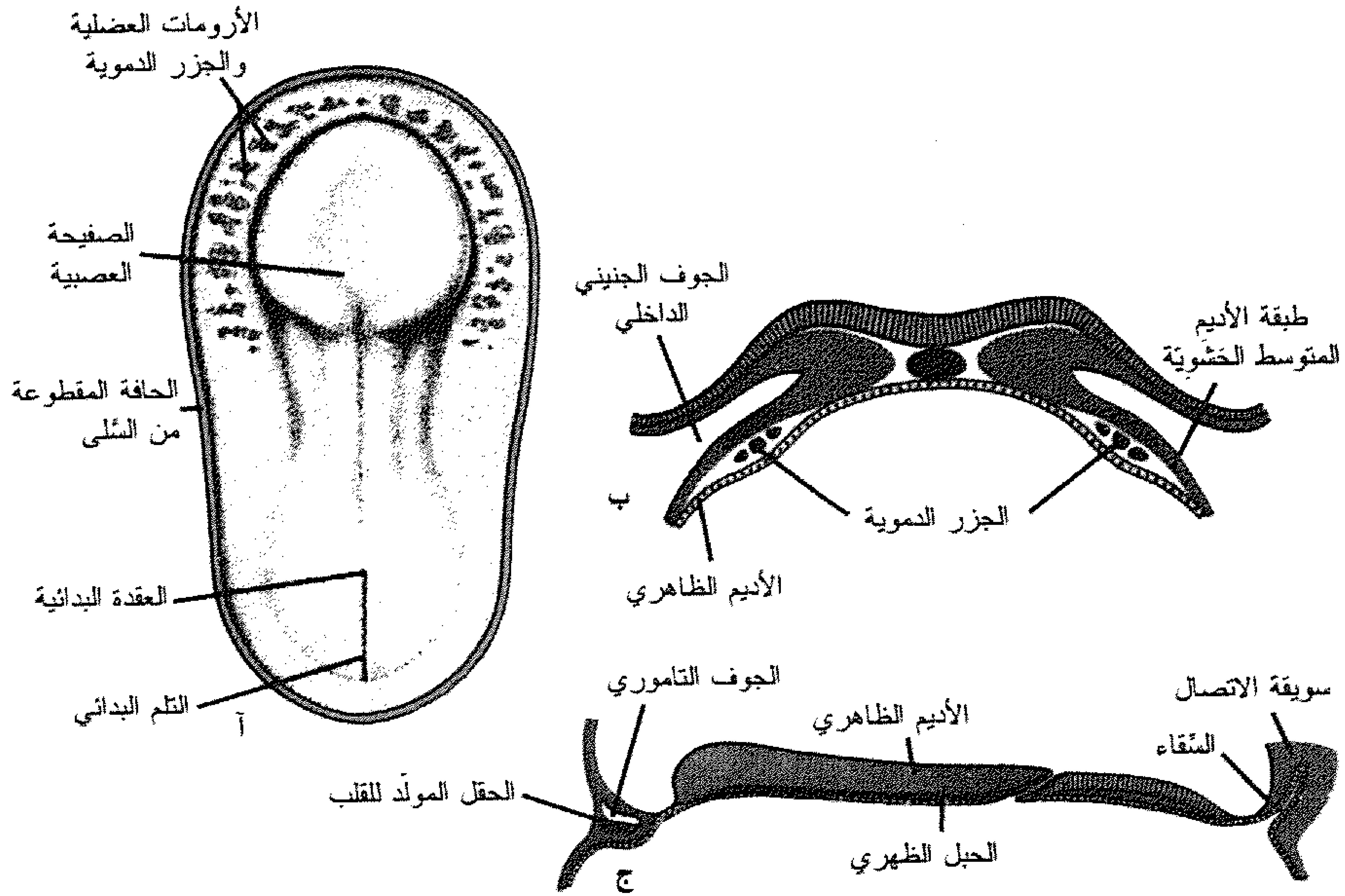
الفصـــل الحادي عشر

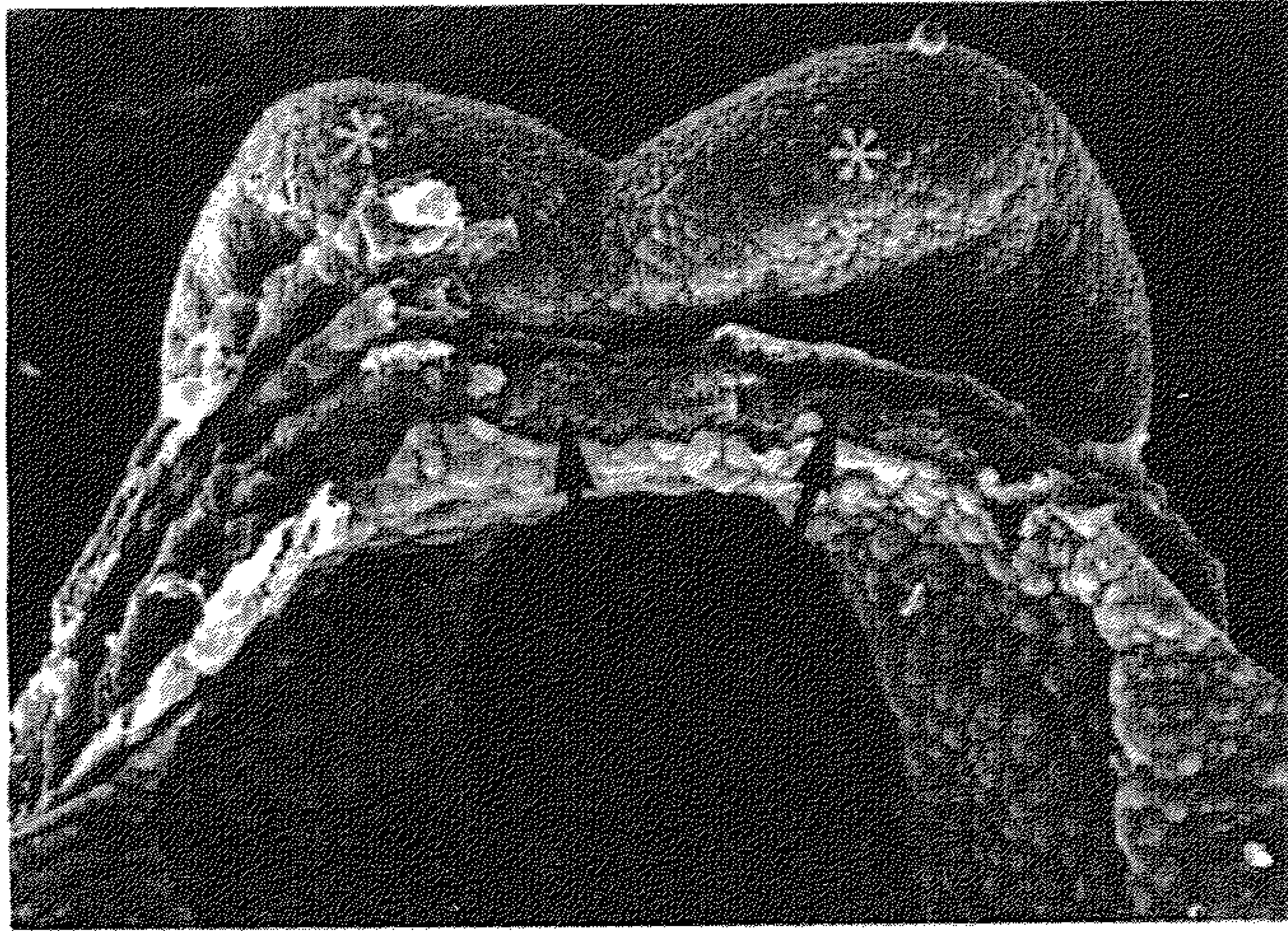
الجهاز القلبي الوعائي Cardiovascular System

توطيد الحقل المولد للقلب

Establishment of the Cardiogenic Field

يظهر الجهاز الوعائي في منتصف الأسبوع الثالث، عندما يكون الجنين غير قادر على تحقيق متطلباته الغذائية بالانتشار فقط. وتقع الخلايا المولدة للقلب في الأرومة الظاهرة فـــي وحشي التلم البدائي تماماً. وتهاجر من هناك عبر التلم وتمتد الخلايا لتشكل القطع الرأسية للقلب، وجهاز الـــدوران الخارجي، وهي التـــي تهاجر أولاً ثم تتبعها الخلايا التـــي تشكل الأجزاء الأكثر ذَنَبِيّة وهي البطين الأيمن والبطين الأيسر والجيب الوريدي على التوالي، وتهاجر متتالية على المنوال ذاته. وتتجه الخلايا إلى الـــمنطقة الرأسية ثم تَوَضِّع نفسها منقارياً باتجاه الغشاء الشِّدْقيّ البلعومي والثنيتين العصبيتين (الشكل1.11) . وهنا تقيم في الطبقة الحَشَوِيّة من الأديـــم المتوسط للصفيحة الجانبية. وتـــتحرض في هذا الوقت، في أواخر المرحلة قبل الجُسَيْدِيَّة من التطور بواسطة الأدمِ الباطن المستبطن للبلعوم لتكوين الأرومات العضلية القلبية. وتظهر الجزر الدموية في هذا الأدم المتوسط أيضاً والتـــي





الشكل 1.11: آ. منظر ظهري لجنين قبل الجُسَيْدَة في مرحلة متأخرة (تقريباً 18 يوماً)، بعد إزالة السَّلى. وتقيم الأرومات العضلية المستقبلية والأرومات الوعائية في الأديم المتوسط الحَشَوِيّ أمام الصفيحة العصبية وفي جانبي الجنين. **ب**. مقطع مستعرض لجنين في مرحلة مشابهة لإظهار موضع الجزر الدموية في طبقة الأديم المتوسط الحَشَوِيَّة، **ج**. مقطع رأسي ذنبي عبر جنين في مرحلة مشابهة يظهر موضع الجوف التاموري والحقل المولد للقلب. **د**. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر يعادل 19 يوماً عند البشر، يظهر التحام الجزر الدموية بالتكوين الوعائي للأنبوب القلبي بما يشبع نعل الفرس (الأسهم) ويتوضع في الجوف التاموري البدائي تحت الثنيتين العصبيتين الرأسيتين (النجمتين).

ستشكل الخلايا الدموية والأوعية بعمليات التكوين الوعائي (انظر الفصل 5، صفحة 111) (الشكل 1.11). وتلتحم مع مرور الزمن الجزيرات وتأخذ **شكل نعل الفرس** في الأنبوب المبطَّن بالخلايا البطانية ومحاطة بالأرومات العضلية. وتعرف هذه المنطقة باسم **الحقل المولد للقلب**. ويتطور الجوف الجنينـــي الداخلي الذي يغطيه إلى **الجوف التاموري** (الشكل 1.11د).

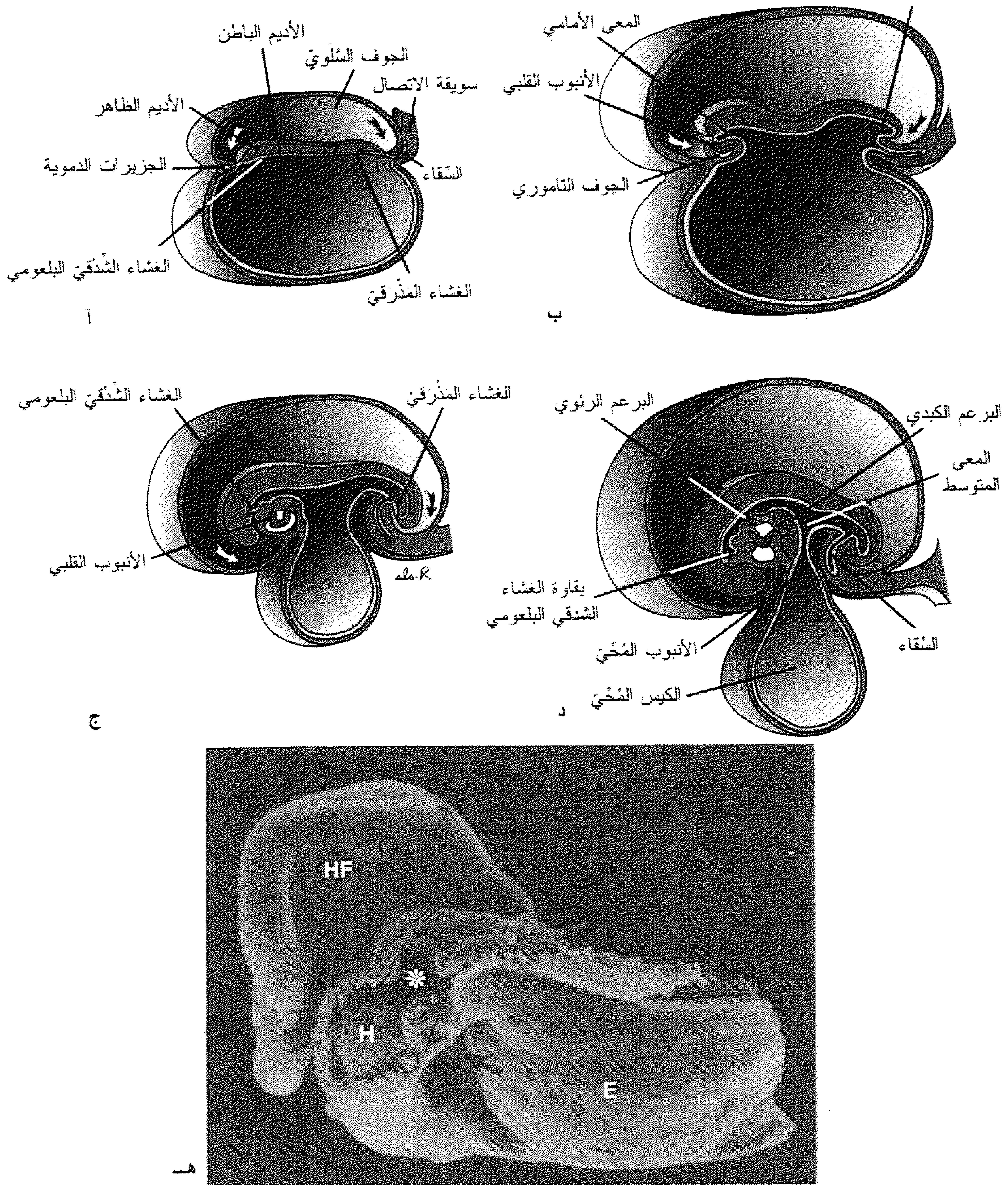
تظهر جزر دموية في الجانبين بالإضافة إلى **الحقل المولد للقلب** توازي الخط المتوسط للغلاف الجنينـــي وتغلقه. وتشكل هذه الجزر زوجاً من الأوعية الطولانية هما الأبهران الظهريان.

تَكْوِينُ الأنبوبِ القلبـــي وتَوْضيعُه

Formation and Position of the Heart Tube

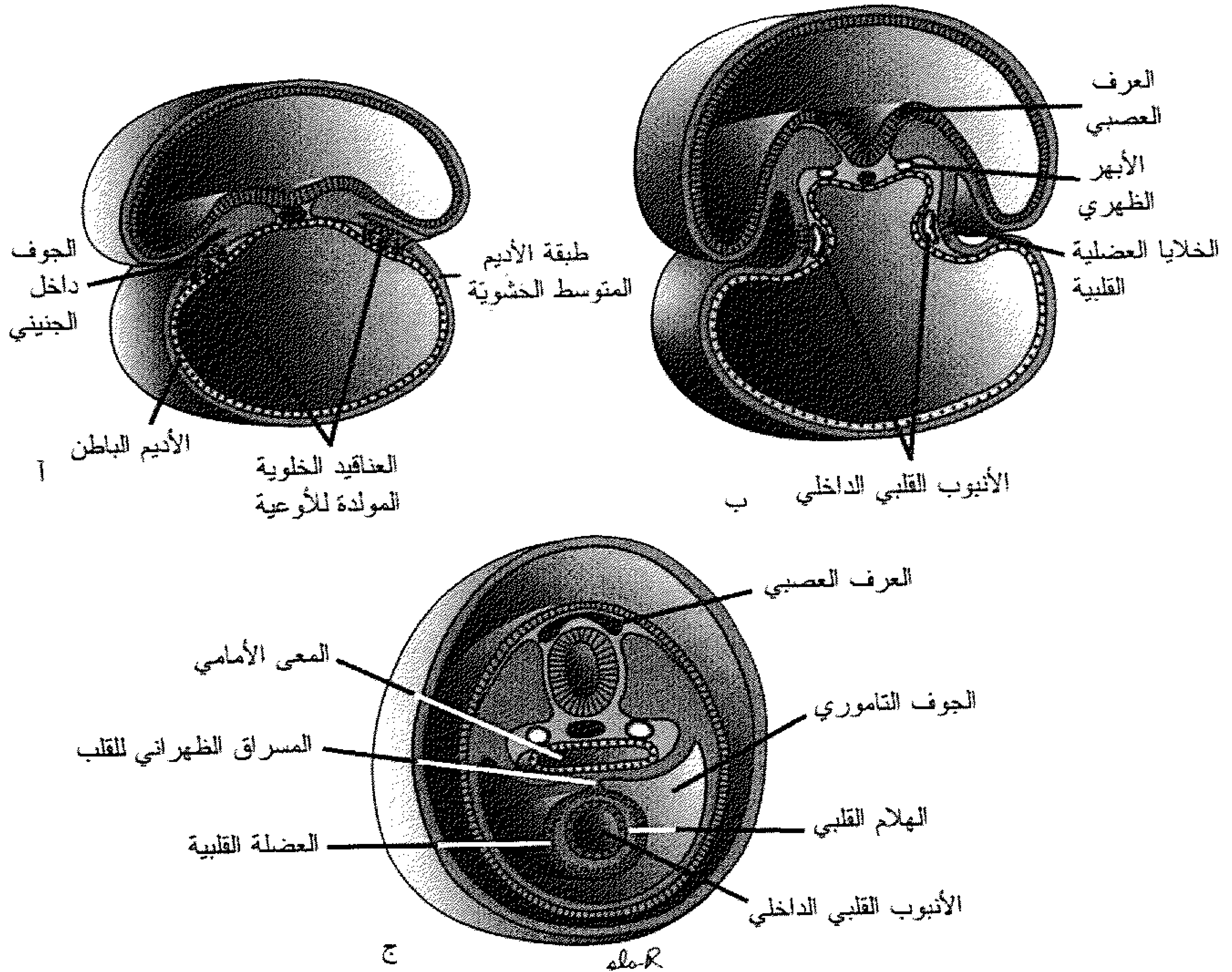
يكون الجزء المركزي من المنطقة المولدة للقلب في البدء أمام الغشاء الشِّدْقيّ البلعومي والصفيحة العصبية (الشكل 2.11آ). تنمو الجملة العصبية رأسياً وبسرعة مع انغلاق الأنبوب العصبـــي وتكوين الحويصلات الدماغية بحيث تمتد فوق المنطقة المركزية المولدة للقلب والجوف التاموري المستقبلي (الشكل 2.11)، ويُجرُّ الغشاء الشِّدْقيّ البلعومي باتجاه الأمام في حين يتحرك القلب والجوف التاموري في البداية إلى المنطقة الرقبية ثم أخيراً إلى الصدر وكنتيجة لنمو الدماغ والانثناء الرأسي للجنين (الشكل 2.11).

وكما ينثنـــي الجنين رأسياً ذنبياً فإنه ينثنـــي كذلك جانبياً (الشكل 3.11)، وكنتيجة لذلك تندمج المنطقة الذَّنَبِيَّة للبداءة القلبية المزدوجة باستثناء أقصى منطقة ذنبية لها. وفي الوقت ذاته فإنَّ القسم الهلالي المتزايد من المنطقة التـــي تشبه نعل الفرس يتسع ليشكل جهاز الجريان الخارجي المستقبلي والمناطق البطينية، وبذلك يصبح القلب أنبوباً متواصلاً ذا اتساعات ويتألف من غشاء بطانـــي يستر الطبقة الداخلية وطبقة عضلية قلبية خارجية، ويتلقى منـــزحاً وريدياً في قطبه الذنبـــي ويبدأ بضخ الدم خارجاً إلى القوس الأبهرية الأولى في الأبهر الظهري من قطبه الرأسي (الشكلان 4.11 و5.11).



الشكل 2.11: أشكال تظهر أثر النمو السريع للدماغ على توضيع القلب. ففي البدء تكون المنطقة المولدة للقلب والجوف التاموري أمام الغشاء الشِّدْقيّ البلعومي. آ. 18 يوماً **ب**. 20 يوماً ج. 21 يوماً **د**. 22 يوماً **هـ**. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة تشبه تلك المشاهدة في C، وقد أزيل السَّلى والكيس المُحِّيّ والنصف الذنبي من الجنين. والثنيتان الرأسيتان (HF) تتوسعان وتنحنيان فوق القلب (H) والجوف التاموري (النجمة)، وتشاهد الفتحة المعوية (السهم) للمعى في البلعوم البدائي والأديم الباطن (E) من المنطقة المفتوحة لأنبوب المعى.

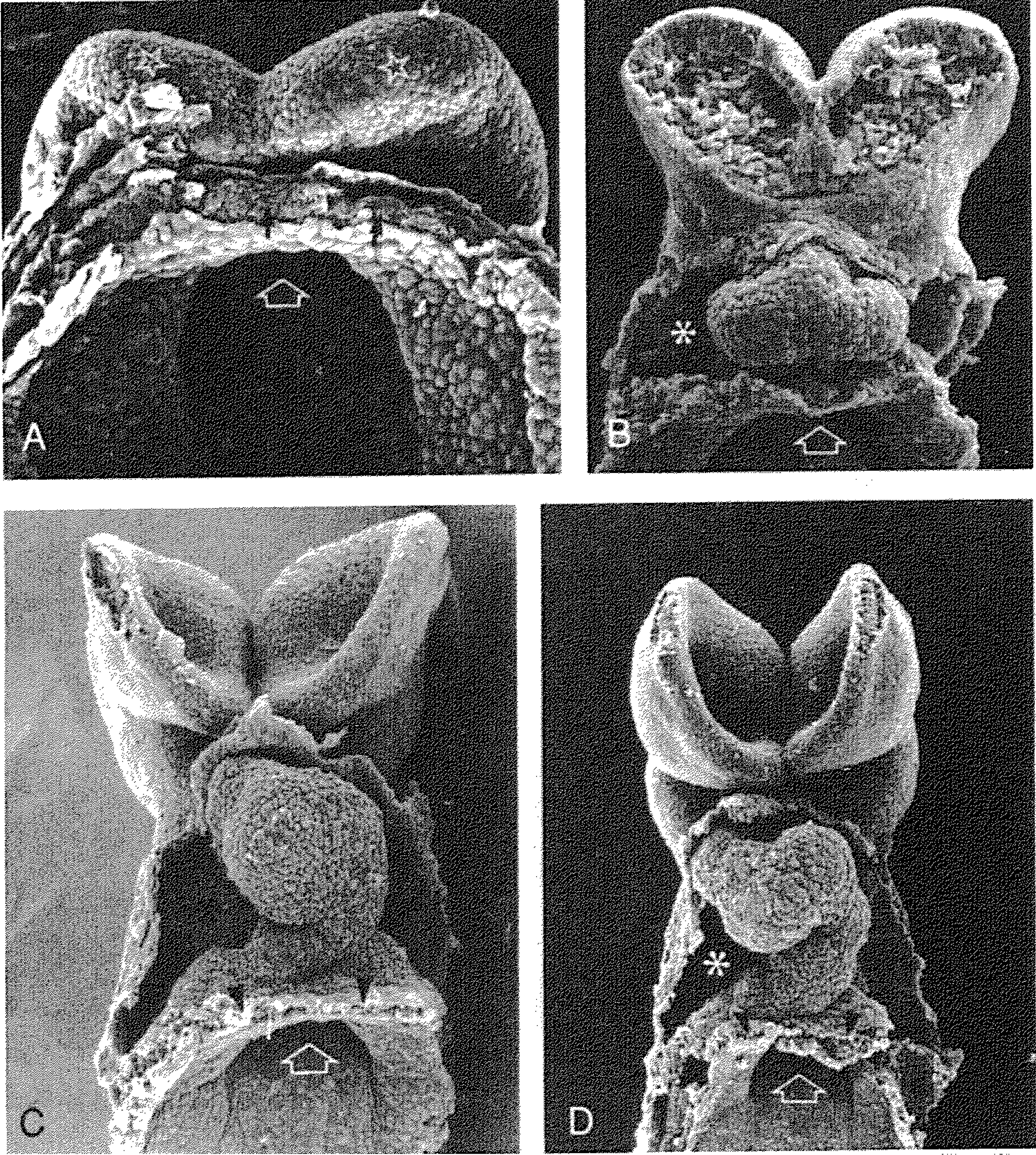
يزداد الأنبوب القلبـــي انتفاخاً أكثر فأكثر مع المزيد من التطور ضمن الجوف التاموري. ومهما يكن، يبقى الأنبوب متصلاً في البدء بالجانب الظهري من الجوف التاموري بوساطة ثنية من النسيج الأديمي المتوسط هي **المسراق الظهرانـــي للقلب** (الشكلان 3.11 و5.11)، ولا يتشكل إطلاقاً مسراق بطنانـــي للقلب. ويختفي المسراق الظهرانـــي للقلب مع المزيد من التطور منشئاً الجيب التاموري المستعرض الذي يصل بين جانبـــي الجوف التاموري. ويتعلق القلب الآن بوساطة الأوعية من قطبيه الرأسي والذنبـــي (الشكل 5.11).



الشكل 3.11: مقاطع مستعرضة عبر أجنة في مراحل مختلفة من التطور تظهر تشكل الأنبوب القلبـــي المفرد من بداءتين زوجيتين. آ. مرحلة باكرة لجنين قبل الجُسَيْدات (17 يوماً)، **ب**. مرحلة متأخرة لجنين قبل الجُسَيْدات (18 يوماً) ج. مرحلة تشكل 8 جُسَيْدات (22 يوماً)، ويحدث الالتحام في المنطقة الذَّنَبيَّة من الأنبوب شبيه نعل الفرس (انظر الشكل 4.12). ويتشكل جهاز الدوران الخارجي ومعظم المنطقة البطينية من توسع منطقة التزايد في نعل الفرس ونموها.

وتتثخن خلال هذه الأحداث العضلة القلبية وتفرز طبقة ثخينة من المطرس matrix خارج الخلوي الغنـــي بحمض الهيالورونيك الذي يعزلها عن البطانة (الشكل 3.11 و5.11). وكذلك

تهاجر الخلايا المتوسطية من منطقة الجيب الوريدي عبر القلب لتشكل التامور. وبذلك يتألف الأنبوب القلبـــي من ثـــلاث طبقات: (آ) **الشغاف**، ويشكل الطبقـــة البطانية للقلب (ب)



الشكل 4.11: تكوين الأنبوب القلبـــي في الأيام 19 ,20 ,21 ,22 حسب المجهر الإلكترونـــي التفريسي لجنين الفأر بمراحل تعادل التطور البشري. **A**. الأنبوب القلبـــي (السهمان) يأخذ شكل نعل الفرس في الجوف التاموري تحت الثنيتين العصبيتين (النجمتان)، **B**. يتوسع الجزء الهلالي من شكل نعل الفرس ليشكّل المنطقة البطينية ومنطقة جهاز الجريان الخارجي. بينما يقّرب الانثناء الجانبـــي منطقة القطبين الذنبيين (الوريدية) من شكل نعل الفرس إلى بعضهما. (انظر الشكل 3.12). **C**. تبدأ المنطقتان الذنبيتان بالالتحام. **D**. التحام المناطق الذّنبيَّة تام تاركاً الأقطاب الذّنبيَّة منطمرة في الحاجز المستعرض (رأسا السهم) ويبدأ تشكل العروة القلبية. وتدل النجمتان على الجوف التاموري، ويدل السهم الكبير على البوابة المعوية الأمامية.

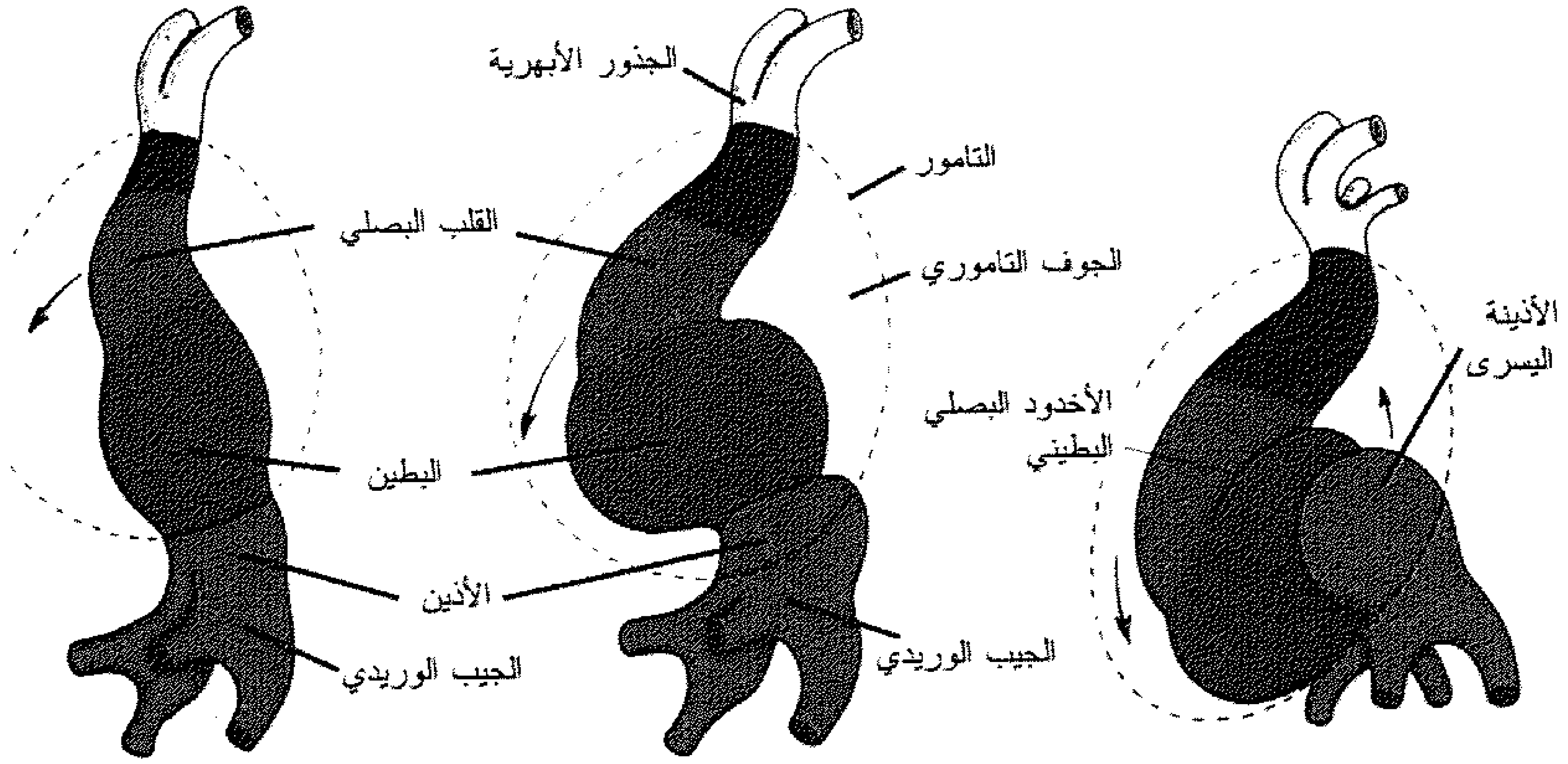
العضلة القلبية وتشكل الجدار العضلي، و(ج) **التامور** أو **التامور الحَشَوِيّ** ويغطي السطح الخارجي للأنبوب. وإنَّ هذه الطبقة الخارجية هي المسؤولة عن تشكل الأوعية التاجية بما في ذلك طبقتها البطانية وعضلاتها الملس.

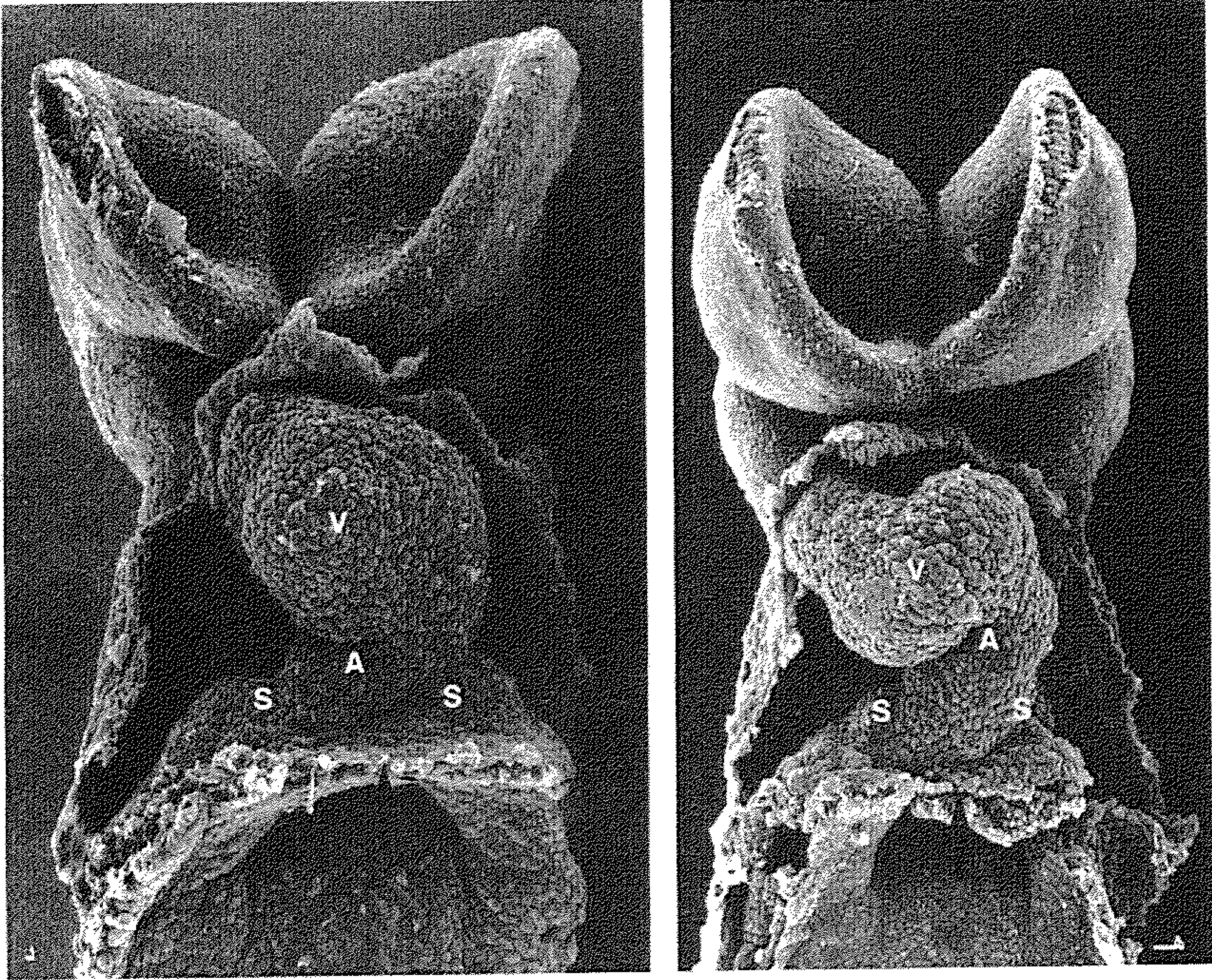
الشكل 5.11: النهاية الرأسية لجنين جسيدي باكر، تطور باطن الأنبوب القلبي وتبارز الطبقة الكاسِيَة (الغلافية) في الجوف التاموري. وتتفتت طبقة المسراق الظهراني للقلب.

تَكْوِينُ العُرْوَةِ القَلْبِيَّةِ Formation of the Cardiac Loop

يستمر الأنبوب القلبي بالتطاول والانثناء في اليوم 23، وينحني القسم الرأسي من الأنبوب بطنياً وذنبياً ثم لليمين (الشكل 6.11ب وج) ثم يتحول الجزء الأذيني (الذنبي) ظهرياً ورأسياً ثم إلى اليسار (الشكل 6.11 و7.11آ). وقد يكون هذا الانحناء نتيجة تبدلات في شكل الخلايا بحيث تنشأ **العروة القلبية** ثم تنتهي في اليوم 28.

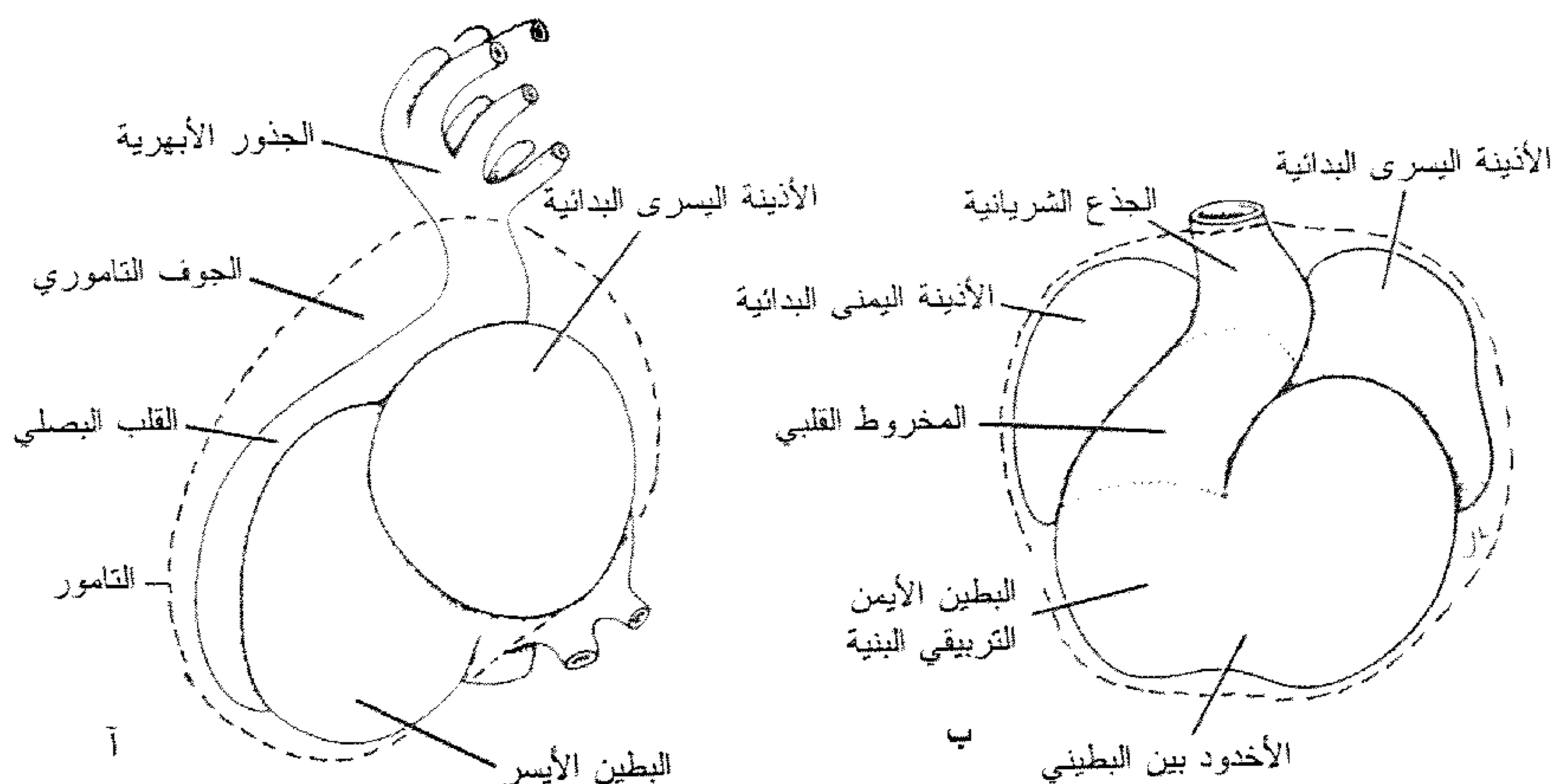
عندما تتشكل العروة القلبية تصبح التوسعات الموضعية مرئية من خلال طول الأنبوب. ويكون **الجزء الأذيني** في البدء على شكل تركيب مزدوج خارج الجوف التاموري، مكوناً أذينة مشتركة (عامة) ثم تندمج في الجوف التاموري (الشكل 7.11آ). ويبقى **الموصل**

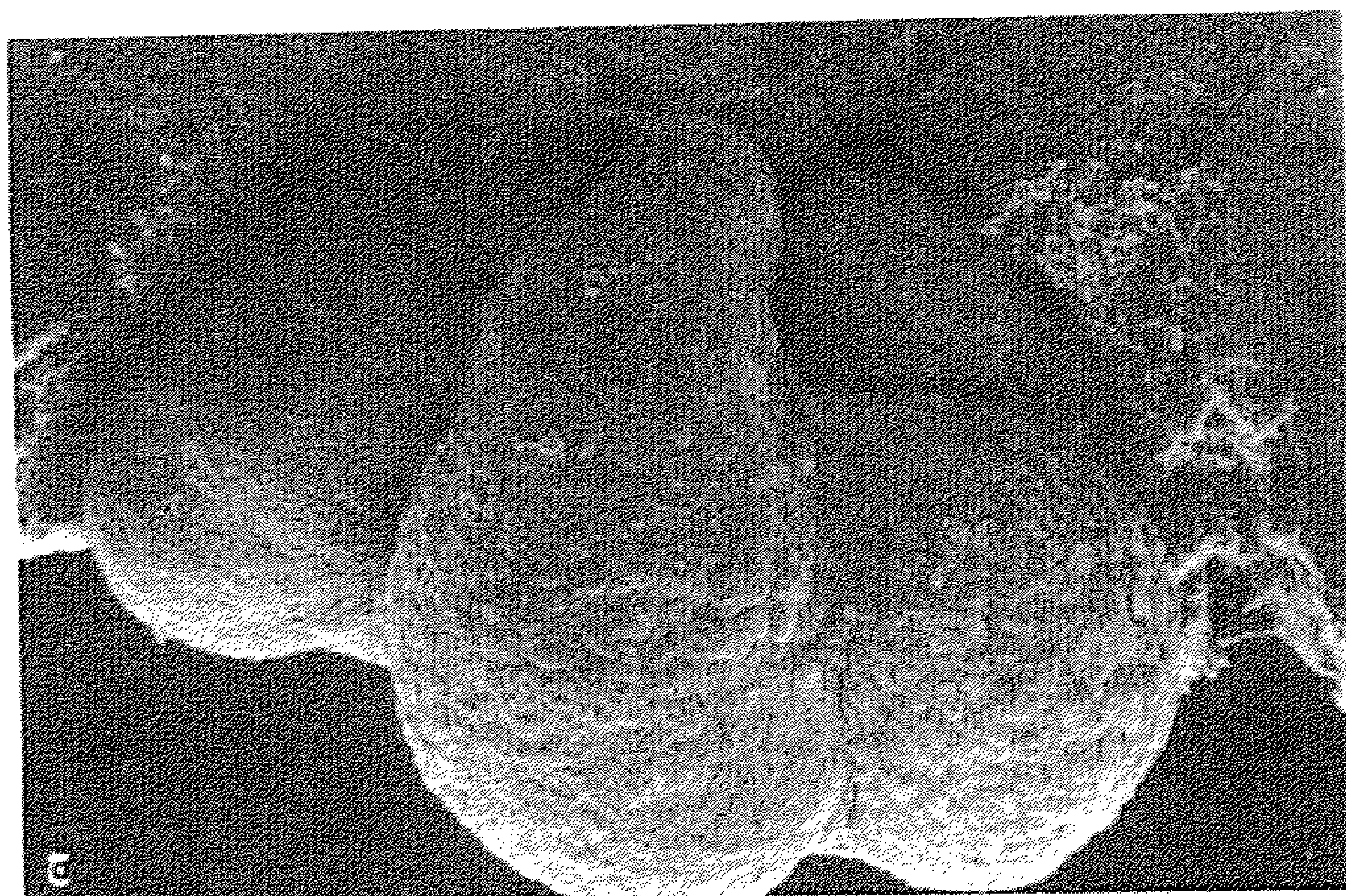




الشكل 6.11: تشكل العروة القلبية آ. 22 يوماً، **ب**. 23 يوماً، ج. 24 يوماً. الخط المتقطع هو التامور. **د وهـ**. صورة مجهرية إلكترونية تفرسية لأجنة الفئران بمنظرين جبهيين (أماميين) للعمليات التـي ظهرت في الأشكال الترسيمية. يكون الأنبوب القلبـي في البدء قصيراً ومستقيماً نسبياً (**د**) لكنه يزداد انحناء مع ازدياده طولاً (يميل للدوران والانحناء) جالباً المنطقة الأذينية باتجاه الرأس والظهر نسبة للمنطقة البطينية (**هـ**)، يتعضى الأنبوب وينتظم وفق قطع رسمت بألوان مختلفة انطلاقاً من منطقة خروج الجريان إلى البطين الأيمن إلى البطين الأيسر فإلى المنطقة الأذينية. وتمثل هذه القطع المحور الرأسي الذنبـي الذي يبدو بأنه يُنَظَّم بوساطة تعبير الجين المتماثل الميدان البروتينـي الدناوي DNA. *A* = الأذينة البدائية، السهم = الحاجز المستعرض، *S* = الجيب الوريدي *V* = البطين.

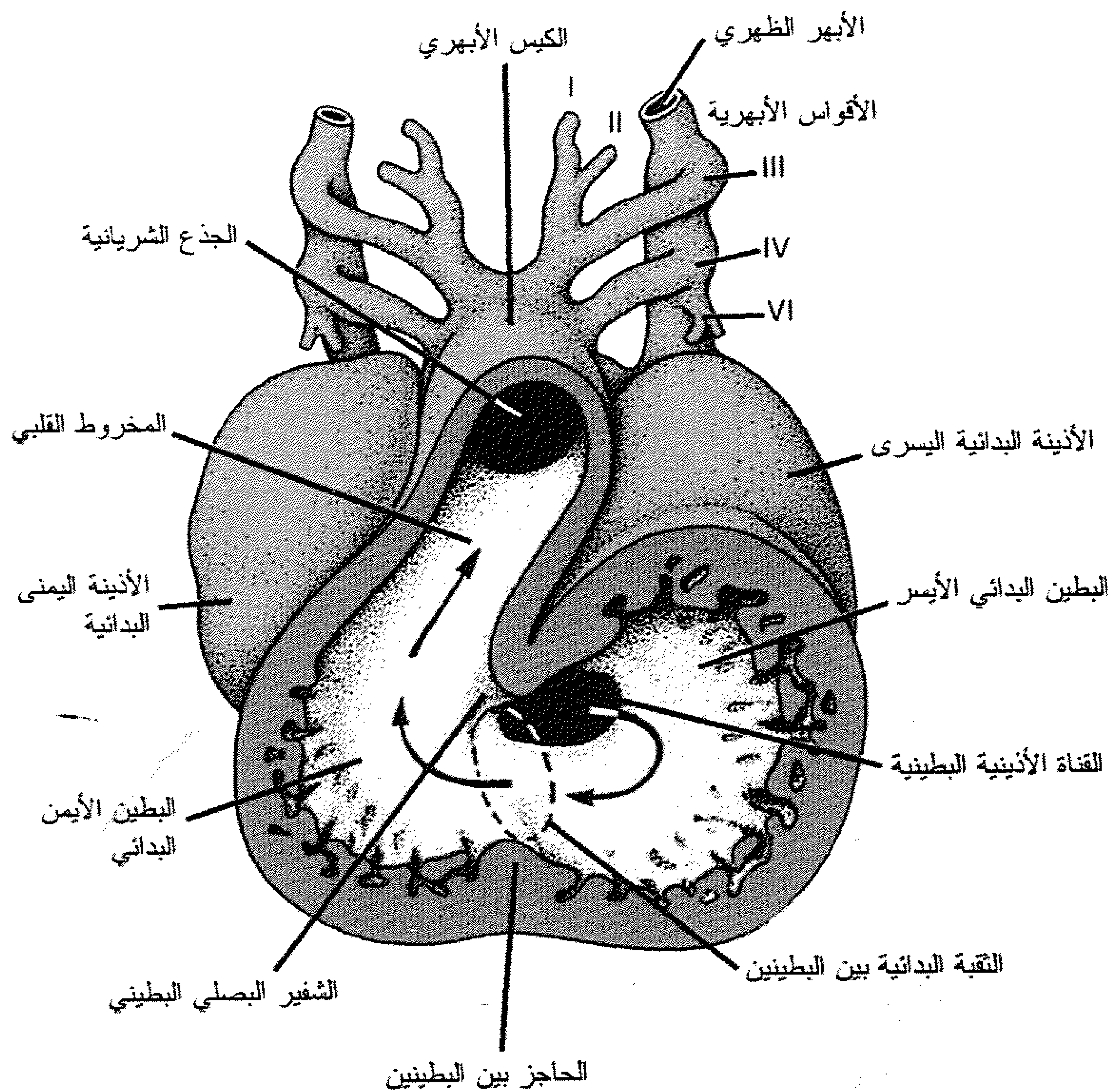
الأذينـــي البطينـــي ضيقاً ويشكل **القناة الأذينية البطينية** والتـــي تربط الأذينة العامة بالبطين الجنينـــي الباكر (الشكل 8.11)، ويكون **القلب البصلي** ضيقاً باستثناء الثلث الدانـــي منه، وسيشكل هذا الجزء **القسم السويقي من البطين الأيمن** (الشكل 7.11ب و8.11). وأما القسم المتوسط أو المخروط القلبـــي فيشكل جهاز الجريان الخارجي للبطينين. وأما الجزء القاصي من البصلة وهو الجذع الشريانية فيشكل الجذور والأجزاء الدانية من الأبهر





الشكل 7.11: قلب جنين بعمر 28 يوماً و 5 مم طولاً. آ. المنظر من الجهة اليسرى **ب**. منظر جبهي (أمامي). ينقسم القلب البصلي إلى الجذع الشريانية والمخروط القلبـــي والجزء التربيقي البنية من البطين الأيمن. الخط المقطّع هو التامور ج. صورة مجهر إلكترونـــي تفريسي للقلب لدى جنين فأري بمرحلة مشابهة لمنظر الرسم B.

والشريان الرئوي (الشكل 8.11). ويشار إلى الموصل بين البطين والقلب البصلي خارجياً بالتلم أو **الأخدود البصلي البطينـــي** (الشكل 6.11ج) ويبقى ضيقاً، ويدعى **الثقبة الأولية بين البطينية** (الشكل 8.11). وهكذا يتعضى الأنبوب القلبـــي بمناطق على طول محوره الرأسي الذنبـــي انطلاقاً من الجذع المخروطي إلى البطين الأيمن فالبطين الأيسر إلى المنطقة الأذينية على التوالي (الشكل 6.11 من آ إلى ج). وتشير الدلائل إلى أنَّ تعضي هذه القطع يجري تنظيمه بوساطة **الجينات المتماثلة الميدان البروتينـــي الدناوي** DNA. وبطريقة مشابهة لما يحدث في المحور الرأسي الذنبـــي للجنين (انظر الفصل 5).



الشكل 8.11: مقطع جبهي عبر القلب لجنين بعمر 30 يوماً يظهر الثقبة البدائية بين البطينين ومدخل الأذينة إلى البطين الأيسر البدائي. لاحظ الشفير البصلي البطينـــي.

يبدأ أنبوب القلب الرقيق الجدار في نهاية تشكل العروة في تشكيل الترابيق البدائية في منطقتين واضحتين محددتين تماماً في المنطقة الدانية والقاصية من الثقبة بين البطينين البدائية

(الشكل 8.11). وتبقى البصلة الناعمة الجدار مؤقتاً ويدعى البطين البدائي الذي أصبح تربيقي البنية **بالبطين الأيسر البدائي**. وعلى نحوٍ مشابه فإنّ الثلث الدانـــي من البصلة التربيقية البنية يدعى **بالبطين الأيمن البدائي** (الشكل 8.11).

يبدأ الجزء المخروطي الجذعي من الأنبوب القلبـــي الذي كان في البدء في الجهة اليمنـــى من الجوف التاموري بالتحول تدريجياً إلى أخذ الوضع الأكثر اتجاهاً نحو الإنسي. ويحدث هذا التحول نتيجة تشكل توسعين مستعرضين أذينيين، يتبارزان في كل جهة من جهتـــي القلب البصلي (الشكل 7.11ب و8.11).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذاتُ تشكُّلِ العُرْوَةِ القلبيَّةِ Abnormalities of Cardiac Looping

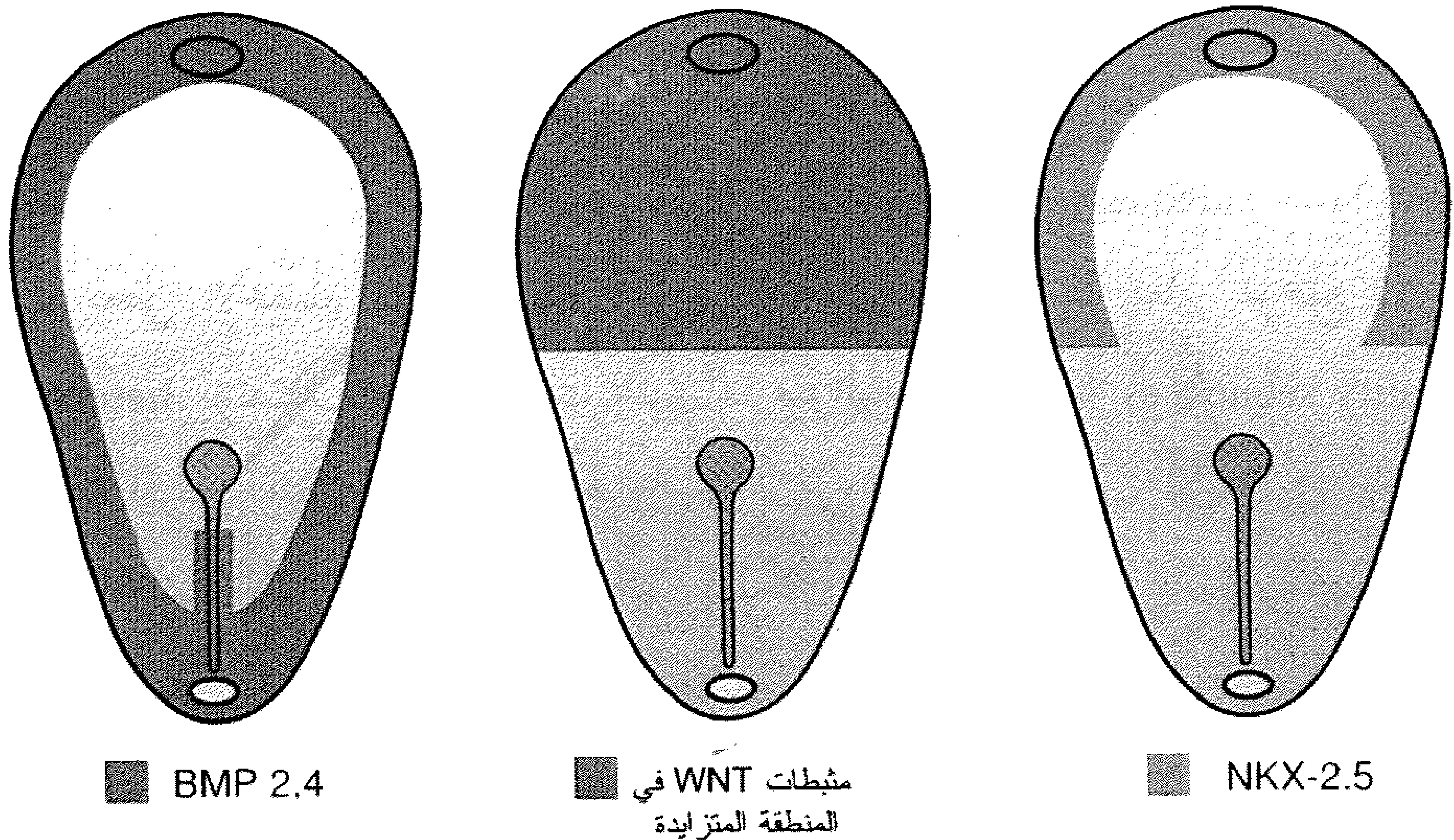
القلب اليمينـــي، حيث يكون القلب في جهة الصدر اليمنـــى وليس اليسرى وذلك بسبب تحلّق العروة القلبية إلى جهة اليسار وليس اليمين. وقد يترافق القلب الأيمن مع حالة انقلاب المواضع وهو **انقلاب شامل** لمواضع الأعضاء كلها دون تناظر. ويحدث انقلاب الموضع بنسبة 7000/1 شخص، وتكون فيزيولوجيا الأعضاء طبيعية مع وجود اختطار خفيف لوجود عيوب قلبية. وفي حالات أخرى يكون الانقلاب الجهَوِيُّ sidedness عشوائياً، بحيث تنقلب بعض الأعضاء دون أعضاء أخرى، وتسمى هذه الحالة **تغاير توضع الأعضاء heterotaxy**. وتصنف هذه الحالات على أنها **متواليات التجانب** laterality sequences. ويبدو أنّ المرضى المصابين في هذه الحالة يعانون من رجحان الجانب الأيسر في الجانبين أو رجحان الجانب الأيمن في الجانبين. ويعكس الطحال هذه الاختلافات: فالذين لديهم رجحان أيسر في الجهتين لديهم طحال متعدد، وأما الذين لديهم رجحان أيمن في الجهتين فلا يوجد لديهم طحال أو أنه يكون ناقص التنسج. ويزداد وقوع التشوهات الأخرى لدى المصابين بمتوالية التجانب ولاسيما العيوب القلبية. وإنّ الجينات التـــي تنظم وضع الجانبين يتم التعبير عنها أثناء مرحلة المُعَيْدَة (انظر الفصل 4).

التنظيمُ الجُزَيْئيُّ للتطورِ القلبي

Molecular Regulation of Cardiac Development

تحرِّض الإشعارات من الأديم الباطن الأمامي (الرأسي) منطقة تشكيل القلب من الأديم المتوسط الحَشَويّ الغطائي بتحويل عامل الانتساخ *NKX 2.5*. وتتطلب الإشعارات إفراز **البروتينات المورفولوجية العظمية** BMPs 2 و4 ومثبطات الجينات WNT في الأديم الباطن والأديم المتوسط من الصفيحة الجانبية (الشكل 9.11)، إنَّ هذا التشارك مسؤول عن تحريض تعبير NKX 2.5 الذي يخصص الحقل المولد للقلب ثم يقوم بعد ذلك بدورٍ في التحوجز وتطور الجملة الناقلة.

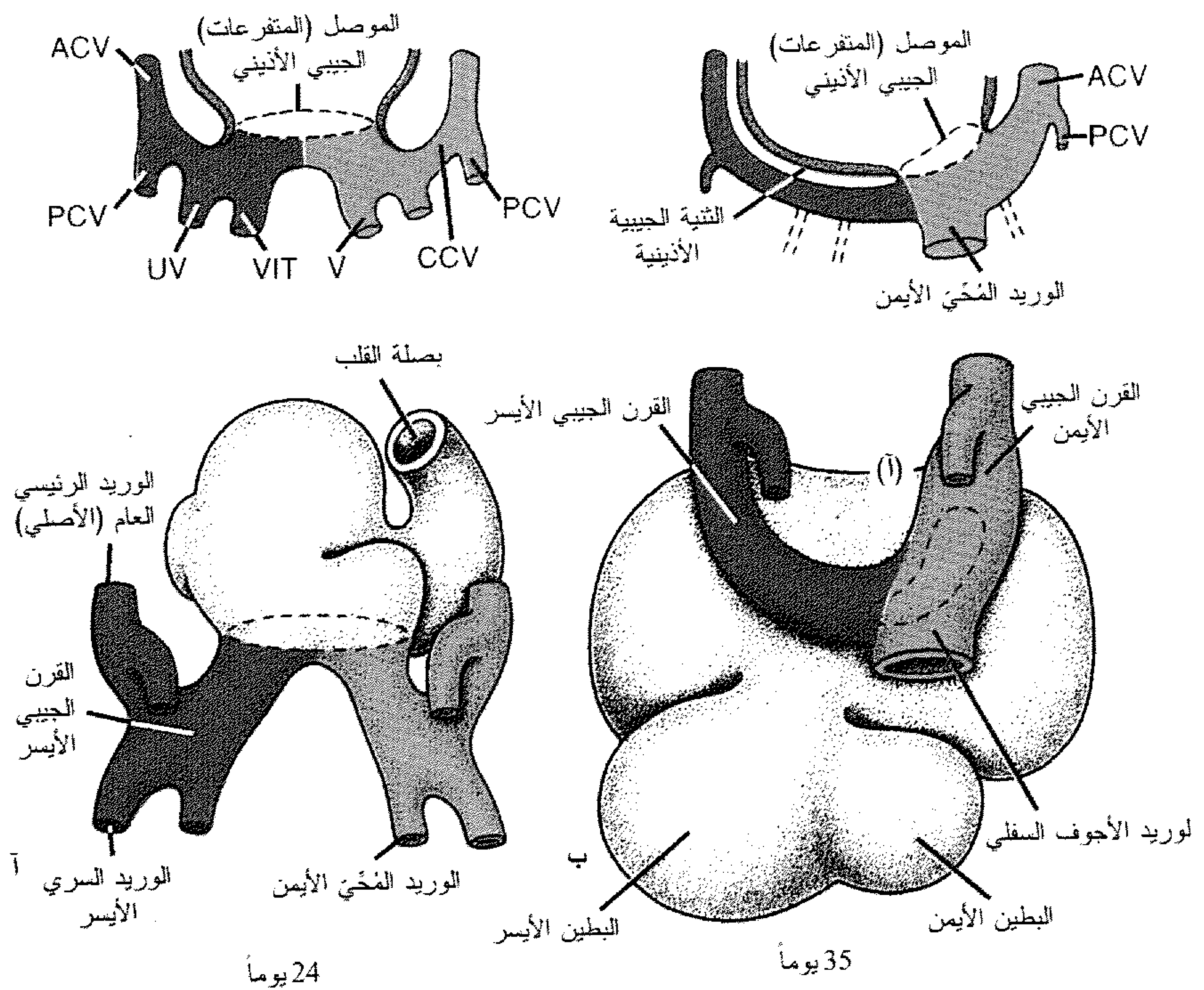
يحتوي NKX 2.5 ميداناً متماثلاً homeodomain وهو مجانس (نديد) لجين تنمان tinman، الذي ينظم تطور القلب في ذبابة الفاكهة. وأما *TBX 5* فهو عامل انتساخ آخر يحتوي على مجال أساسي رابط للدنا يعرف باسم المجال T الذي يظهر تعبيره بعد NKX 2.5 ويقوم بدورٍ في التحوجز.



الشكل 9.11: التحريض القلبـي، يفرز BMPs في الجزء الخلفي من التلم البدائي ومحيط الجنين. وبالمشاركة مع تثبيط تعبير WNT نتيجة التزايد في النصف الأمامي من الجنين وهو ما يحرض على تعبير NKX 2.5 في منطقة تشكيل القلب من الأديم المتوسط للصفيحة الجانبية (الطبقة الحَشَوِيّة)، وعندئذ يكون NKX 2.5 مسؤولاً عن تحريض القلب أو استجابته.

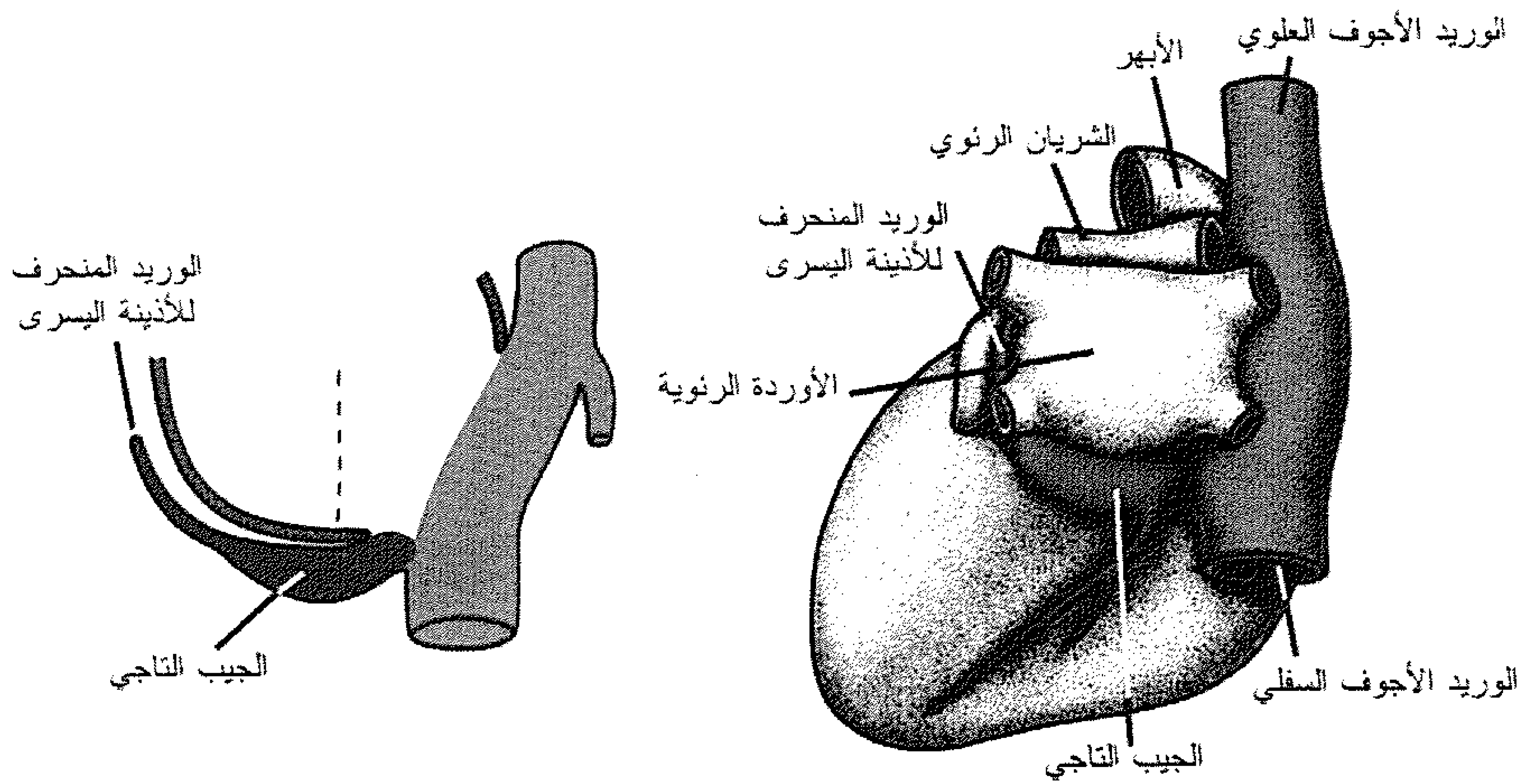
تَطَوُّرُ الجَيْبِ الوَرِيدِيِّ Development of the Sinus Venosus

يتلقى **الجيب الوريدي** الدم من **القرنين الجيبيين الأيمن والأيسر** في منتصف الأسبوع الرابع (الشكل 10.11آ). ويتلقى كل قرن الدم من ثلاثة أوردة مهمة: (آ) **الوريد المُحِّيّ** أو **المساريقي السري**. (ب) **الوريد السري**. (ج) **الوريد الرئيسي العام**. ويكون الاتصال في البداية بين الجيب والأذينة واسعاً. وسرعان ما يتحول مدخل الجيب نحو اليمين (الشكل 10.11ب). ويحدث التحول بالأساس نتيجة التحولات الدموية من اليسار إلى اليمين، والتـــي تحدث في الجهاز الوريدي أثناء الأسبوعين الرابع والخامس من التطور.



الشكل 10.11: منظر ظهري لمرحلتين من تطور الجيب الوريدي في حوالي اليوم 24 آ. وفي حوالي اليوم 35 **ب**. ويمثل الخط المقطع مدخل الجيب الوريدي إلى الجوف الأذينـــي. ويرافق كل رسمٍ مرتَسَمٌ لكي يظهر في المقطع المستعرض الأوردة الكبيرة وعلاقتها بالجوف الأذينـــي. *ACV* = الوريد الرئيسي الأمامي. *PCV* = الوريد الرئيسي الخلفي، *UV* = الوريد السري، *VIT V* = الوريد المُحِّيّ. *CCV* = الوريد الرئيس العام (الأصلي)، (انظر أيضاً الشكل 41.11).

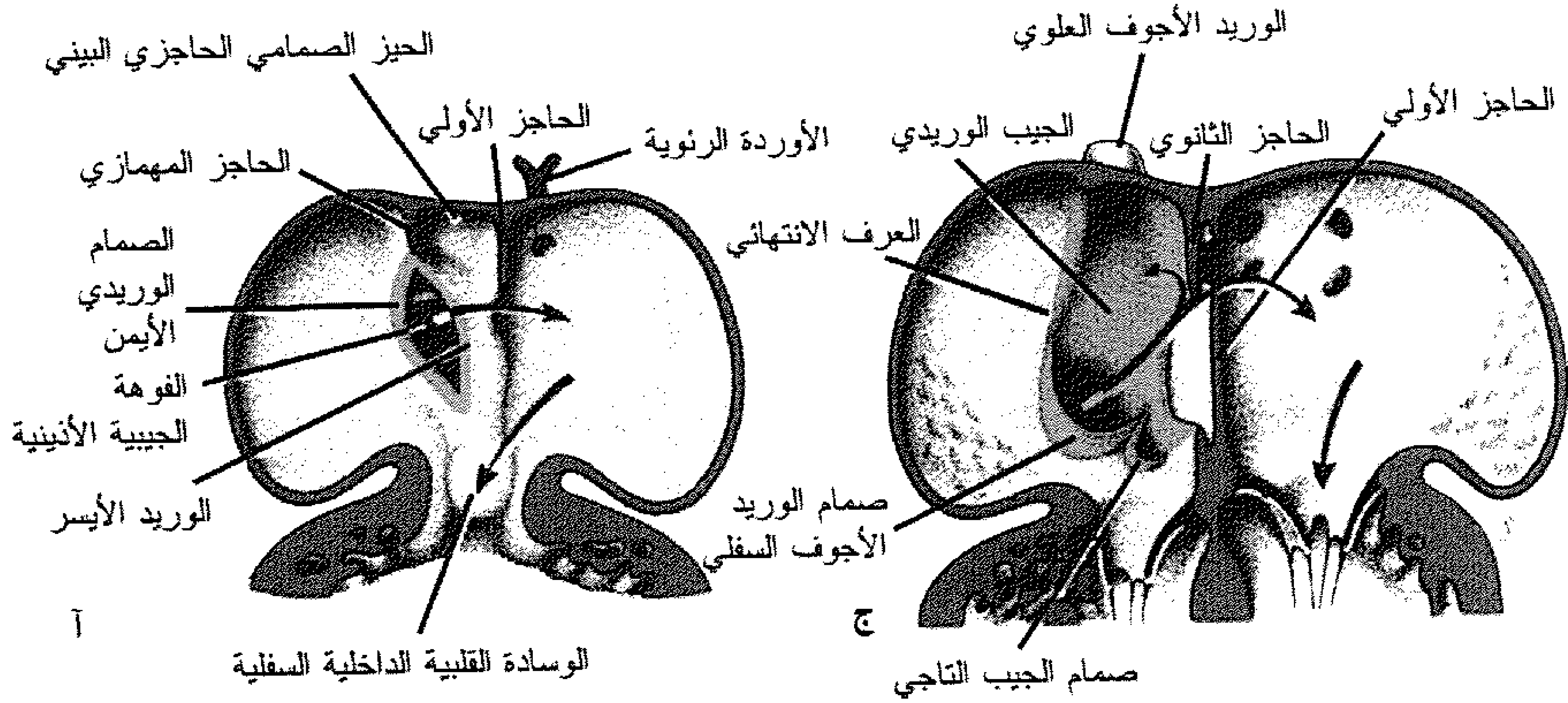
يفقد القرن الجيبـــي الأيسر أهميته بسرعة مع انسداد الوريد السري الأيمن والوريد المُحِّيّ الأيسر خلال الأسبوع الخامس، (الشكل 10.11ب). وعندما ينسد الوريد الرئيسي العام الأيسر في الأسبوع العاشر فإنَّ جميع ما يتبقى من القرن الجيبـــي الأيسر هو **الوريد المنحرف (المائل) للأذينة اليسرى والجيب التاجي** (الشكل 11.11).

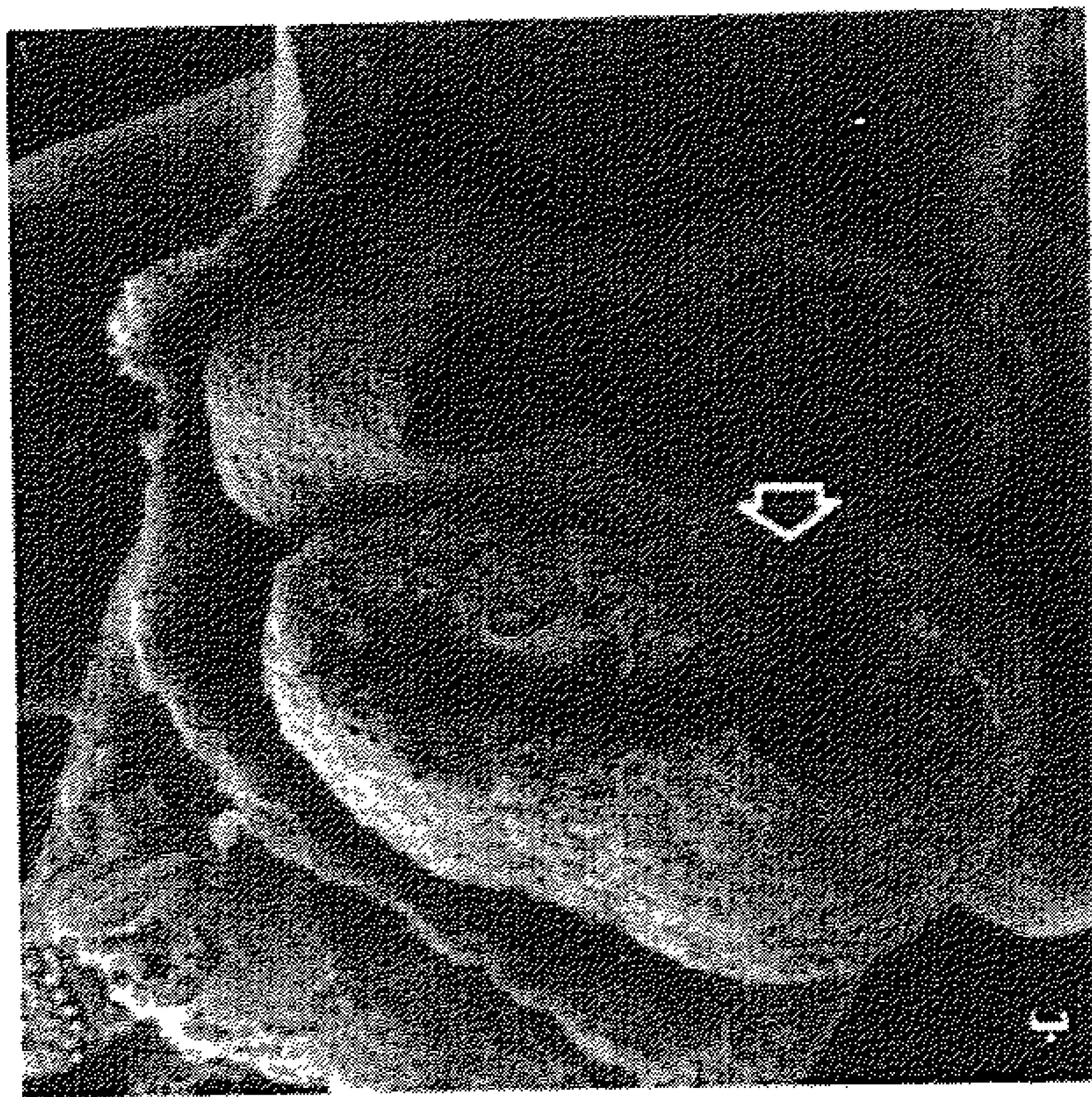


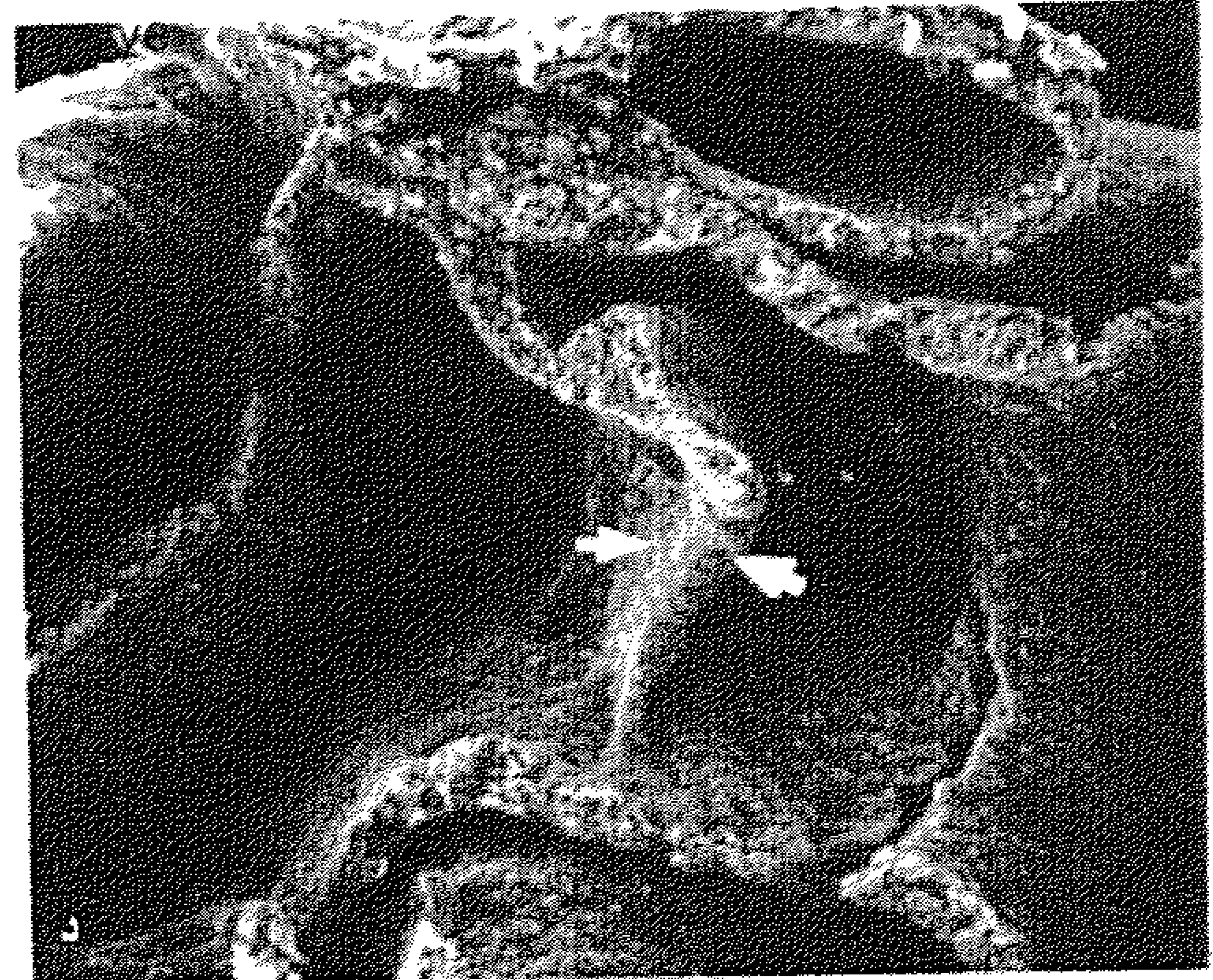
الشكل 11.11: المرحلة النهائية في تطور الجيب الوريدي والأوردة الكبيرة.

يتضخم القرن الجيبـــي الأيمن والأوردة الجيبية كثيراً كنتيجة للتحويل الدموي من اليسار إلى اليمين. وإنَّ القرن الأيمن والذي يشكل الآن الاتصال الوحيد بين الجيب الوريدي الأصلي والأذينة يندمج بالأذينة اليمنـــى لتشكيل **الجزء الجداري الناعم** من الأذينة اليمنـــى (الشكل 12.11). وينحصر مدخله، أي **الفوهة الجيبية الأذينية** في الجانبين بوساطة ثنية صمامية، هي **الصمامات الوريدية اليمنـــى واليسرى** (الشكل 12.11آ) وتلتحم الصمامات ظهرياً رأسياً مشكلة حَيْداً يعرف باسم **الحاجز المهمازي** (الشكل 12.11آ). وتكون الصمامات في البدء ضخمة ولكن عندما يندمج القرن الجيبـــي الأيمن ضمن جدارَ الأذينة فإنَّ الصمام الوريدي الأيسر والحاجز المهمازي يلتحمان مع الحاجز الأذينـــي المتطور (الشكل 12.11ج). يختفي الجزيء العلوي من الصمام الوريدي الأيمن كاملاً، وأما القسم السفلي فيتطور إلى جزئين هما: (آ) **صمام الوريد الأجوف السفلي**. (ب) **صمام الجيب التاجي** (الشكل 12.11ج). ويشكل **العرف الانتهائي** خط التقسيم بين الجزء الأصلي التربيقي البنية من الأذينة اليمنـــى

والجزء الناعم الجدار (الجيب الوريدي) الذي ينشأ من قرن الجيب الأيمن (الشكل 12.11ج).





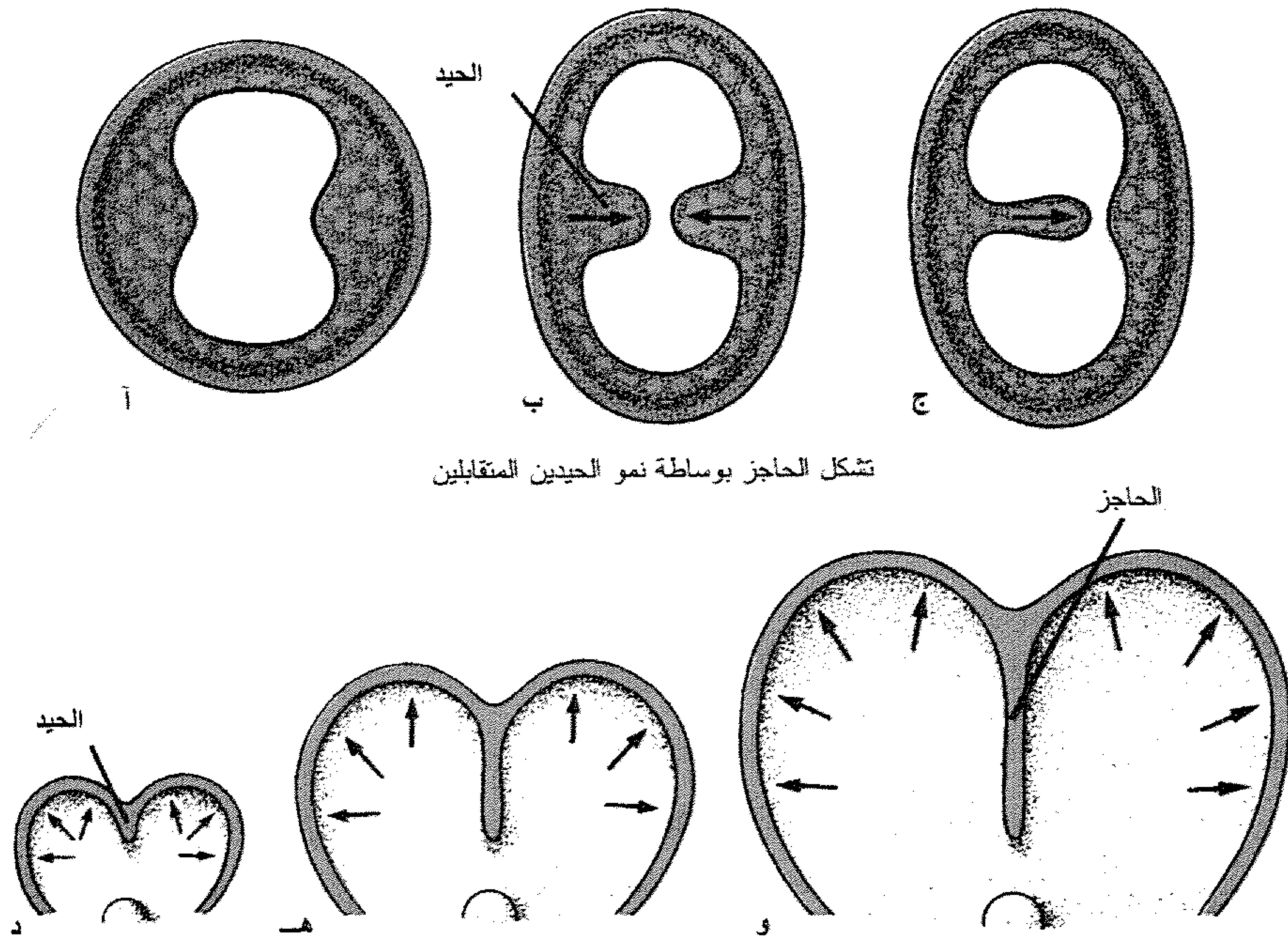


الشكل 12.11: منظر بطنـــي لمقطع إكليلي عبر القلب بمستوى القناة الأذينية البطينية لإظهار تطور الصمامات الوريدية. آ. 5 أسابيع **ب**. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لمراحل متشابهة من قلب الفأر يظهر التشكل البدائي للحاجز الأولي (ولا يظهر هذا الحاجز)، لاحظ القناة الأذينية البطنية (السهم). ج. المرحلة الجنينية، الجيب الوريدي (الأزرق) ذو جدار ناعم. ويشتق من قرن الجيب الأيمن. السهم (جريان الدم). **د**. تكبير عالٍ للحاجز بين الأذينتين (الأسهم)، لجنين فأري وفي مرحلة تشبه C: لا تشاهد الثقبة البيضية.

تَكْوينُ الحواجِزِ القلبية Formation of the Cardiac Septa

تتشكل الحواجز الرئيسية للقلب بين اليوم 27 واليوم 37 من التطور، عندما ينمو الجنين بطوله من 5 مم إلى 16-17 مم تقريباً. وإنَّ إحدى الطرق التـــي يمكن أن ينمو بها الحاجز تشمل نمواً فعالاً لكتلتين نسيجيتين تقترب إحداهما من الأخرى حتـــى تلتحمان، بحيث

تقسم اللمعة إلى قناتين مستقلتين (الشكل 13.11آ وب). وقد يتشكل مثل هذا الحاجز نتيجة نمو فاعل لكتلة نسيجية واحدة تستمر بالتوسع حتى تصل إلى الجانب المقابل من اللمعة (الشكل 13.11ج)، ويعتمد تشكل مثل هذه الكتلة النسيجية على تخليق المطرس خارج الخلوي وترسّبه وتكاثر الخلايا. وتعرف هذه الكتل باسم **الوسائد داخل القلبية** وتتطور في **المناطق الأذينية البطينية ومنطقة الجذع المخروطي**. وهي تساعد في هذه المواضع على تشكيل **الحاجزين الأذيني والبطيني** (**القسم الغشائي**)، **والأقنية الأذينية البطينية والصمامات والأقنية الأبهرية والرئوية**.



الشكل 13.11: آ و**ب**: تشكل الحاجز بنمو فاعل لحيدين يقترب كل منهما نحو الآخر حتى يلتحمان. ج. يتشكل الحاجز بنمو كتلة نسيجية خلوية وحيدة فاعلة. **د وهـ** و **و**. تشكل الحاجز بوساطة اندماج جزئين يتوسعان باستمرار من جدار القلب، ولا يمكن لمثل هذا الحاجز عزل الجوفين تماماً.

وأما الطريقة الأخرى في تشكيل الحاجز فلا تشمل الوسائد القلبية الداخلية. فمثلاً إذا كان شريطٌ ضيقٌ من النسيج في جدار أذيني أو بطني قد فشل في النمو في حين تتوسع المنطقة على جانبيه بسرعة (الشكل 13.11د وهـ) فإنه يتشكل حيد ضيق بين المنطقتين

المتوسعتين. وعندما يستمر نمو الأجزاء المتوسعة على كلا الطرفين فإنّ جداريهما يقتربان من بعضهما ثم يندمجان معاً لتشكيل الحاجز (الشكل 13.11و). وإنّ مثل هذا الحاجز لا يقسم اللمعة الأصلية تماماً بل يبقى بين التوسعين قناة اتصال ضيقة ، ويتم الانغلاق عادة على نحو ثانوي بوساطة نسيج يساهم في الانغلاق بتكاثر النسج المجاورة. وإنّ مثل هذا الحاجز يقسم الأذينتين والبطينين بشكل جزئي.

علاقات سريريّة CLINICAL CORRELATES

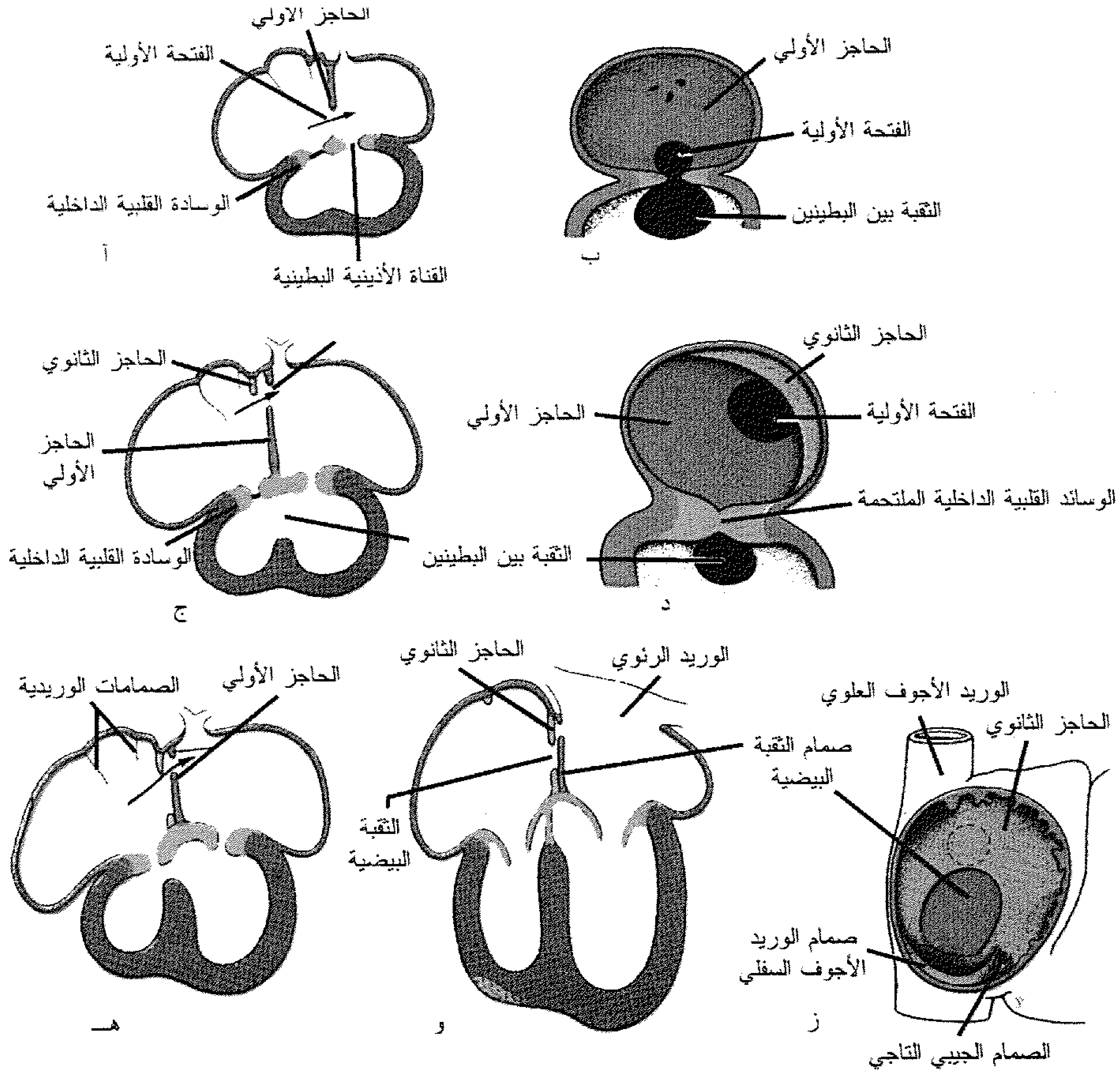
الوسائدُ القلبيةُ الدّاخليّةُ والعيوبُ القَلْبِيّةُ Endocardinal cushions and Heart Defects

تسهم شذوذات تشكل الوسائد القلبية الداخلية في كثير من التشوهات القلبية بسبب موقعها الهام. بما في ذلك عيوب الحاجز الأذينـي والبطينـي والعيوب التـي تصيب الأوعية الكبيرة (كتبدل مواضع الأوعية الكبيرة، ورباعي فالو). ولما كانت جمهرة الخلايا في الوسائد الجذعية المخروطية تشمل خلايا العرف العصبـي ولما كانت خلايا العرف تسهم أيضاً على نحوٍ واسع في تكوين الرأس والعنق فإنّ شذوذات هذه الخلايا الناجمة عن العوامل الماسخة أو الأسباب الوراثية كثيراً ما تسبب العيوب القلبية مع العيوب الرأسية الوجهية لدى الشخص ذاته.

تَكوُّنُ الحاجزِ في الأذينةِ المشتركة SEPTUM FORMATION IN THE COMMON ATRIUM

ينمو في نهاية الأسبوع الرابع عرف يشبه المنجل من سقف الأذينة باتجاه اللمعة. وهذا العرف هو أول جزء من **الحاجز الأولي** (الأشكال 12.11آ و14.11آ وب) ويمتد طرفا هذا الحاجز نحو الوسائد داخل القلب في القناة الأذنية البطينية. وإنّ الفتحة الموجودة بين الحافة السفلية للحاجز الأولي والوسائد القلبية الداخلية هي **الفتحة الأولية** (الشكل 14.11آ وب). وتتوسع مع التطور التالي المتزايد الوسادتان القلبيتان الداخليتان العلوية والسفلية وتنمو على طول حافة الحاجز الأولي مغلقة الفتحة الأولية (الشكل 14.11ج ود). ومهما يكن يسبب **موتُ الخلايا** قبل حدوث الانغلاق الكامل حدوثَ انثقابات في الجزء العلوي من الحاجز الأولي. ويشكل تجمع هذه الانثقابات **الفتحة الثانوية** التـي تسبب جريان الدم من الجهة

اليمنـــى إلى اليسرى في الأذينية الأولية (الشكل 14.11ب ود).



الشكل 14.11: حاجز أذينـــي في مراحل مختلفة من التطور. آ. 30 يوماً (6 مم) **ب**. المرحلة ذاتها في (آ) شاهد من اليمين، **ج**. 33 يوماً (9 مم). **د**. المرحلة ذاتها في (ج) تشاهد من اليمين. **هـ**. 37 يوماً (14 مم). **و**. الوليد. ز. الحاجز الأذينـــي من اليمين المرحلة ذاتها كما في F.

تظهر ثنية جديدة بشكلٍ هلالي متزايد عندما تتوسع لمعة الأذينة اليمنـــى نتيجة اندماج القرن الجيبـــي. وهذا الانثناء الجديد هو **الحاجز الثانوي**. (الشكل 14.11ج ود) وربما يشكل قطاعاً كاملاً في الجوف الأذينـــي (الشكل 14.11ز). وتمتد ذراعه الأمامية للأسفل إلى الحاجز في القناة الأذينية البطينية. وعندما يلتحم الصمام الوريدي الأيسر والحاجز

المهمازي مع الجانب الأيمن من الحاجز الثانوي تبدأ الحافة المقعرة الحرة من الحاجز الثانوي بالتراكب مع الفتحة الثانوية. (الشكل 12.11آ وب). وتدعى الفتحة التـــي يتركها الحاجز الثانوي **بالثقبة البيضية**. وعندما يختفي القسم العلوي من الحاجز الأولي تدريجياً يصبح الجزء الباقي **صمام الفتحة البيضية**. ويتألف الممر بين الجوفين الأذينيين من فَلَحٍ متطاول مائل (الشكل 14.11هــ حتـــى ز) ومن خلاله يمر الدم من الأذينة اليمنـــى إلى اليسرى (الأسهم في الأشكال 12.11ب و14.11 هــ).

وبعد الولادة، وعندما يبدأ الدوران الرئوي ويزداد الضغط داخل الأذينة اليسرى ينضغط صمام الثقبة البيضية باتجاه الحاجز الثانوي مغلقاً الفتحة البيضية وعازلاً الأذينة اليمنـــى عن اليسرى. ويكون انغلاق الحاجز الأولي والحاجز الثانوي غير كامل في 20% من الحالات ويبقى شق مائل ضيق بين الأذينتين موجوداً وتدعى هذه الحالة **نفوذية المسبار** في الثقبة البيضية. وهي لا تسمح بتحويل مجرى الدم داخل القلب.

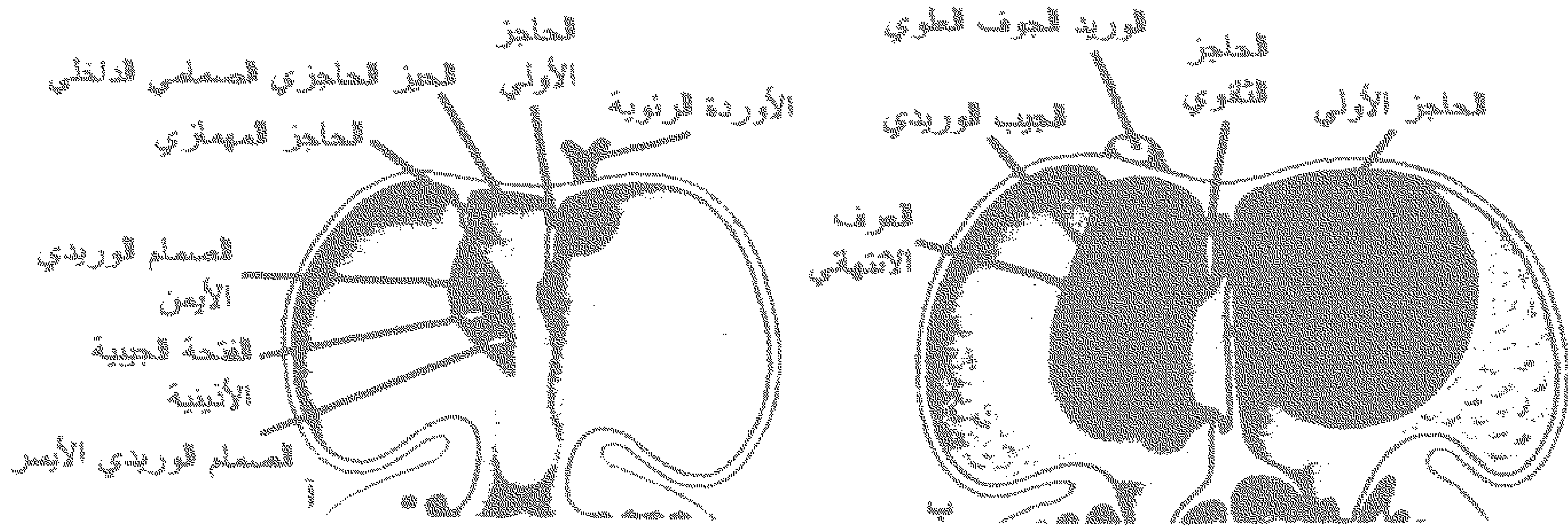
تَمايُزٌ إضافي في الأذينةِ Further Differentiation of the Atria

عندما تتضخم الأذينة اليمنـــى الابتدائية باندماج قرن الجيب الأيمن تتوسع أيضاً الأذينة اليسرى الابتدائية. ويوجد في البدء **وريد رئوي** جنينـــي وحيد يتطور كنمو خارجي لجدار الأذينة اليسرى الخلفي تماماً إلى يسار الحاجز الأولي (الشكل 15.11آ)، ويكسب هذا الوريد اتصالاً مع أوردة البراعم الرئوية المتطورة.

يندمج الوريد الرئوي وفروعه في الأذينة اليسرى ومع تقدم التطور. مكوناً الجزء **الجداري الناعم** الكبير من أذينة البالغ. ومع أنه يدخل وريد واحد في البداية إلى الأذينة اليسرى إلاّ أنه يدخل فيما بعد أربعة أوردة إليها (الشكل 15.11ب) حيث تندمج الفروع في الجدار الأذينـــي المتوسع.

تتمثل الأذينة الجنينية اليسرى الأصلية في القلب الكامل التطور بشيء أكثر قليلاً من **الزائدة التربيقية الأذينية** في حين ينشأ الجزء الناعم الجدار من الأوردة الرئوية (الشكل 15.11). وتصبح الأذينة اليمنـــى الجنينية الأصلية في الجانب الأيمن هي **الزائدة الأذينية اليمنـــى** التربيقية وتحتوي العضلات المشطية، والجيب الوريدي الأملس الجدار الذي ينشأ

من القرن الأيمن **للجيب الوريدي**.



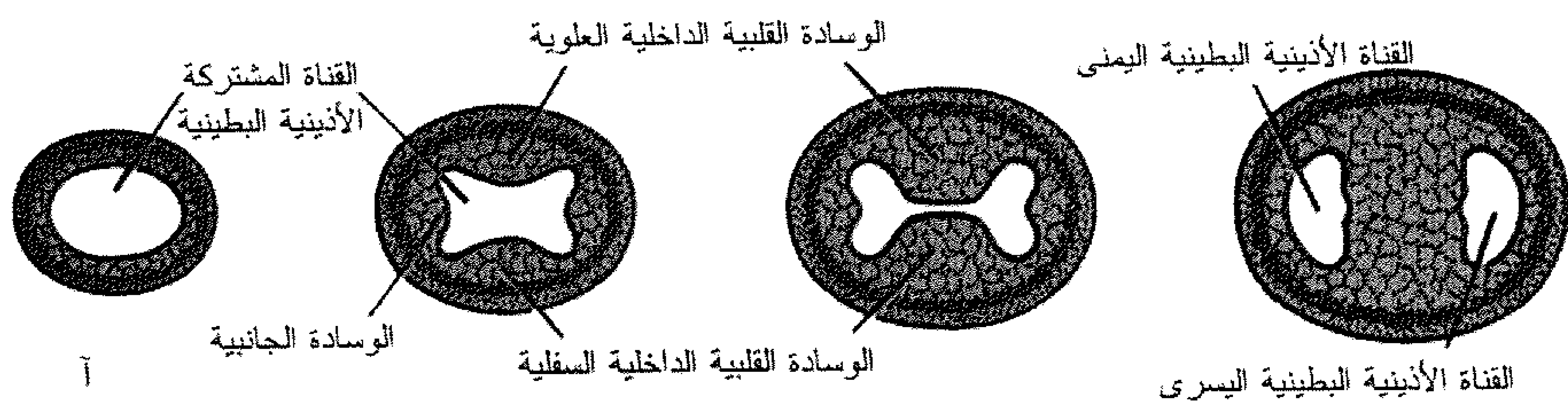
الشكل 15.11: مقاطع إكليلية عبر القلب لإظهار تطور المواضع العضلية الناعمة في الأذينتين اليمنــى واليسرى، حيث يندمج جدار القرن الجيبــي الأيمن (الأزرق) مع الأوردة الرئوية (الأحمر) في القلب لتشكل الأجزاء الجدارية الناعمة من الأذينة.

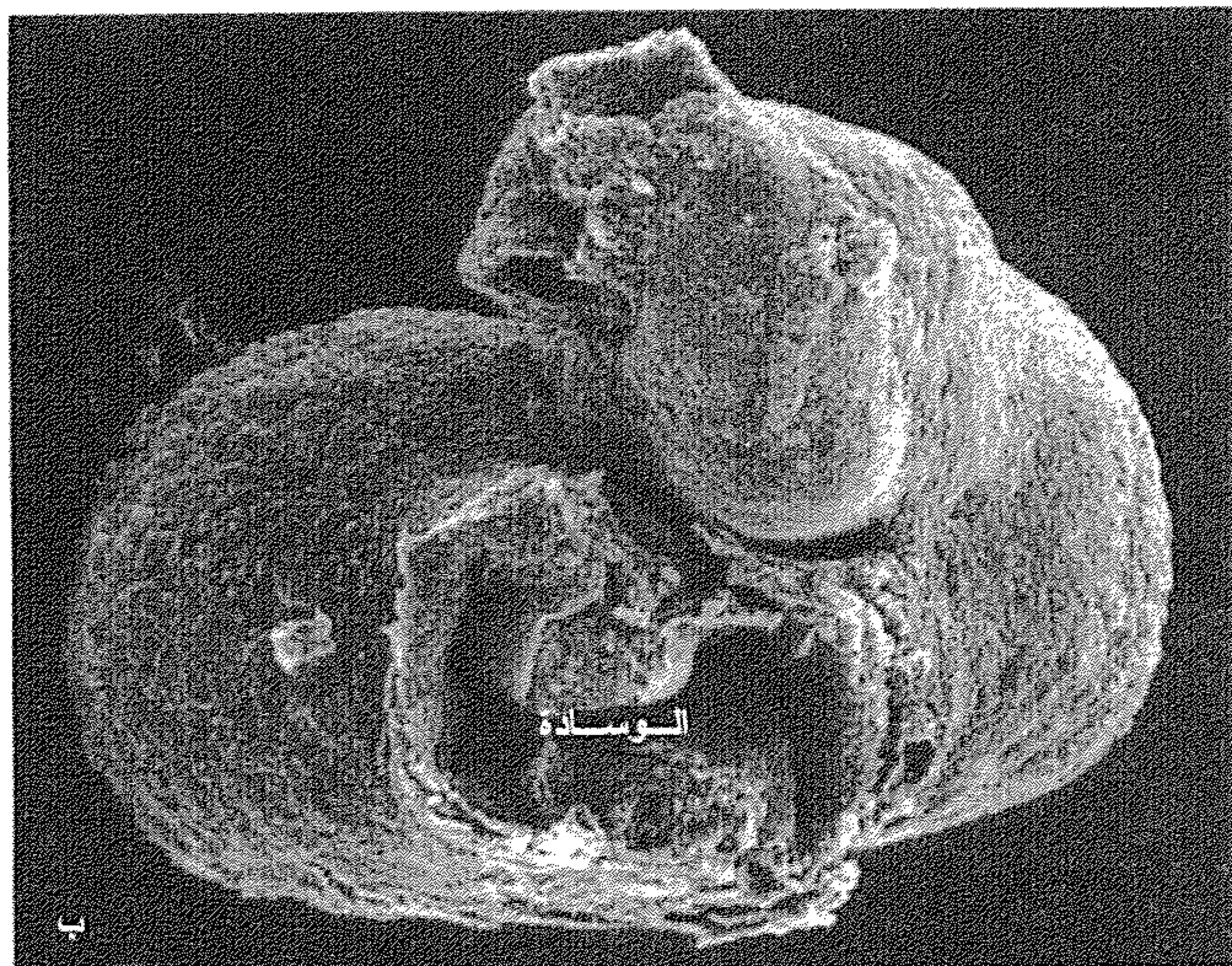
التكوينُ الحاجِزِيُّ في القناةِ الأذينيَّةِ البُطَيْنِيَّةِ

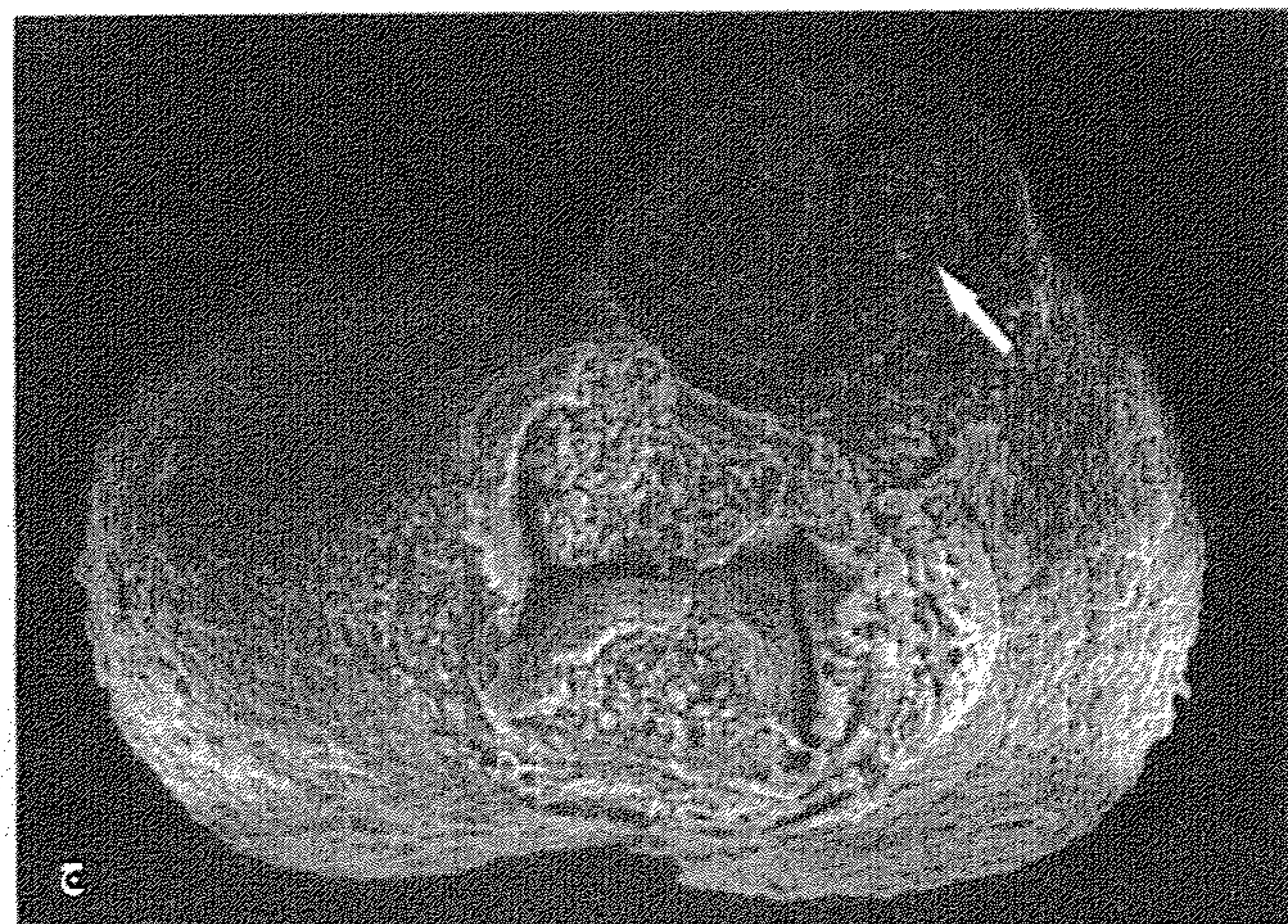
SEPTUM FORMATION IN THE ATRIOVENTRICULAR CANAL

تظهر في نهاية الأسبوع الرابع وسادتان لحميتان متوسطيتان، تدعى كل منهما **الوسادة القلبية الداخلية الأذينية البطينية**، تظهران في الحافة العلوية والسفلية من القناة الأذينية البطينية (الشكل 16.11 و17.11). تعطي القناة الأذينية البطينية في البداية مدخلاً إلى البطين الأيسر البدائي فقط، وهي تنفصل عن القلب البصلي بوساطة الشفير البصلي (المخروطي) البطينــي (الشكل 8.11). ومهما يكن وقريباً من نهاية الأسبوع الخامس فإنّ الطرف الخلفي من الشفير ينتهي تقريباً في منتصف الطريق على طول قاعدة الوسادة القلبية الداخلية العلوية، وتكون أقل بروزاً من ذي قبل (الشكل 17.11)، ولما كانت القناة الأذينية البطينية تتضخم إلى اليمين فإنّ الدم الذي يضغط باتجاه الفتحة الأذينية البطينية الآن له وصول مباشر نحو البطين الأيسر البدائي وكذلك نحو البطين الأيمن البدائي.

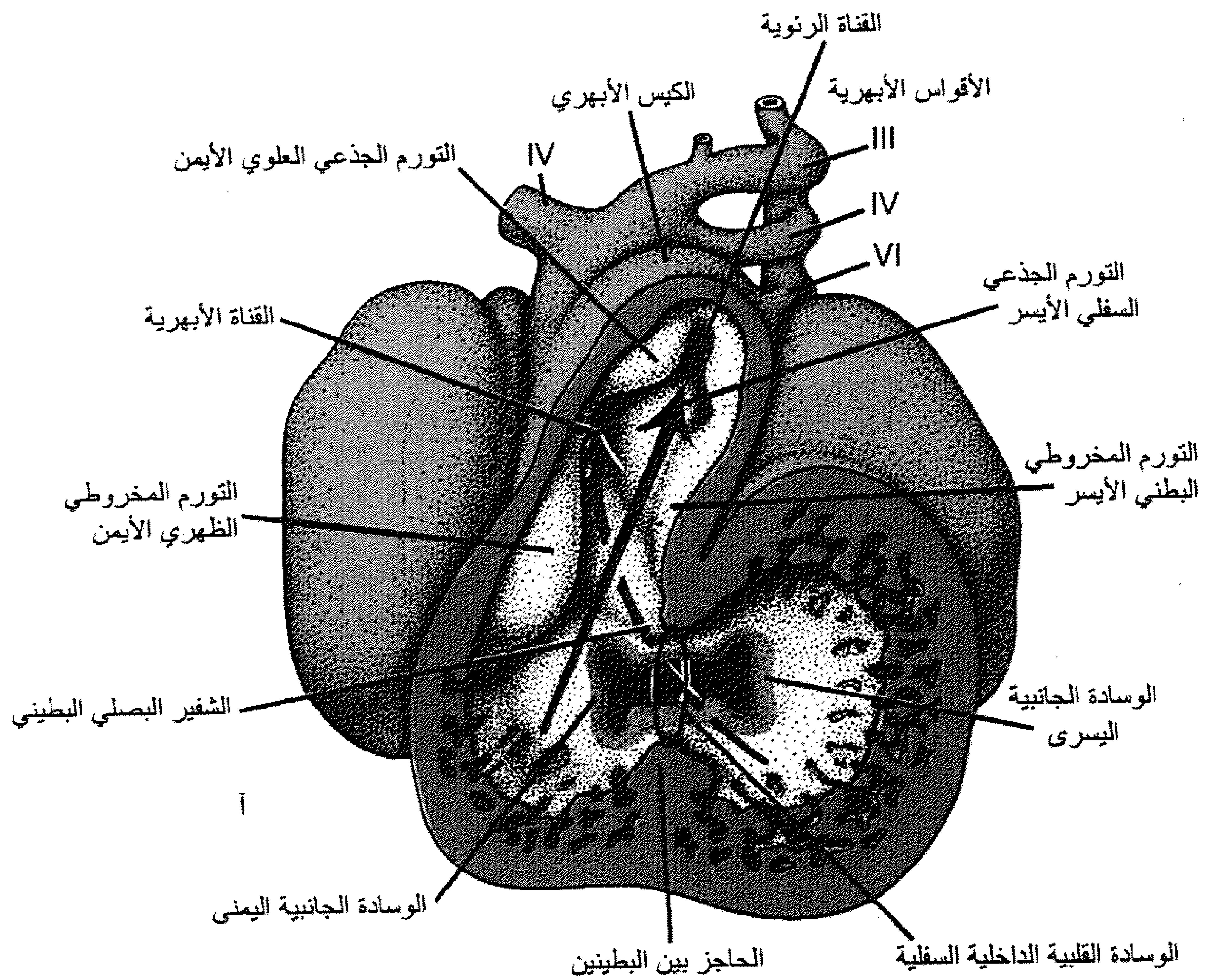
تظهر الوسادتان الجانبيتان الأذينية البطينية على الحافتين اليمنــى واليسرى من القناة بالإضافة إلى الوسادتين القلبيتين الداخليتين العليا والسفلى (الشكلان 16.11 و17.11)، وتندفع الوسادتان العلوية والسفلية في الوقت نفسه نحو اللمعة على نحو أكبر حتــى تلتحمان







الشكل 16.11: تكوين الحاجز في القناة الأذينية البطينية. آ. من اليمين لليسار العمر بالأيام ,35, 31, 26 23. وتتوسع الفتحة الدائرية في البداية عرضانياً. **ب** وج. صور مجهرية إلكترونية تفريسية للقلب من أجنة فأرية تظهر نمو التحام الوسادتين القلبيتين الداخليتين العلوية والسفلية في القناة الأذينية البطينية. وفي ج. تلتحم أيضاً وسادتا جهاز دوران الدم (السهم).



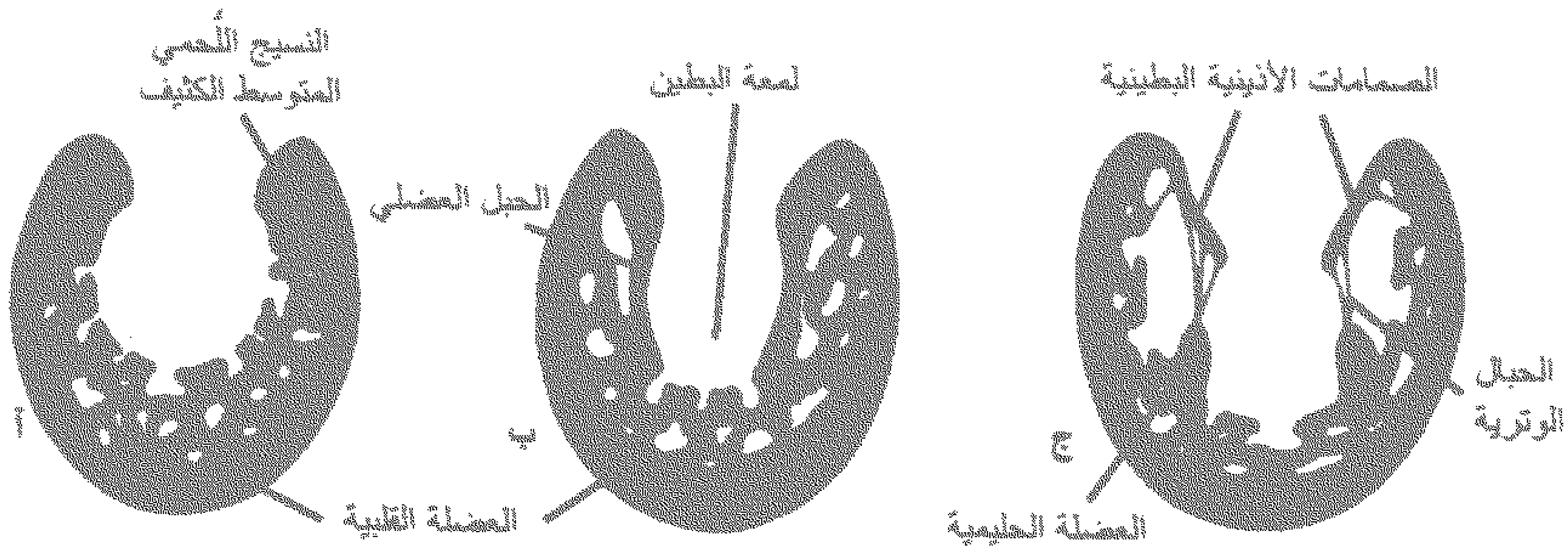


الشكل 17.11: مقطع جبهي لجنين بعمر 35 يوماً يمر عبر القلب. يمر الدم في هذه المرحلة من التطور من الجوف الأذينـي إلى البطين الأيسر البدائي وكذلك إلى البطين الأيمن البدائي. لاحظ تطور الوسائد في القناة الأذينية البطينية، وتشاهد أيضاً الوسائد في الجذع والمخروط. وتدل الحلقة على الثقبة الأولية بين البطينين، وتشير الأسهم إلى جريان الدم. B: صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأري وفي مرحلة متأخرة قليلاً مظهراً التحام الوسائد الأذينية البطينية والاتصال الموجود بينهما في الجهاز الجريانـي للخارج.

مؤديتين إلى انقسام كامل للقناة وظهور فتحتين أذينية بطنية يمنـــى ويسرى في نهاية الأسبوع الخامس (الشكل 16.11).

الصِّماماتُ الأذينِيَّةُ البُطَيْنِيَّةُ Atrioventricular Valves

بعد أن تلتحم الوسادتان القلبيتان الداخليتان الأذينتان البطينيتان، تحاط كل فتحة أذينية بطينية بنسيج لحمي متوسط يتكاثر موضعياً (الشكل 18.11آ). وعندما يقوم الجريان الدموي بتفريغ النسج الموجودة على السطح البطينـــي لهذه التكاثرات وترقيقها تتشكل الصمامات وتبقى ملتصقة بالسطح البطينـــي بحبال عضلية (الشكل 18.11ب)، وأخيراً يتنكس النسيج العضلي في الحبال ويحل محله نسيج ضام كثيف، وعندئذ تتألف الصمامات من نسيج ضام مغطى بالبطانة القلبية، وترتبط بترابيق ثخينة بجدار البطينات، هي العضلات الحليمية، بوساطة الحبال الوترية (الشكل 18.11ج). وتتشكل وريقتان صماميتان بهذا الأسلوب تؤلفان **الصمام الثنائي الوريقة** أو **الصمام المترالي** في القناة الأذينية البطينية اليسرى، بينما تتشكل ثلاث وريقات **للصمام الثلاثي الوريقات** في الجهة اليمنـــى.



الشكل 18.11: تكوين الصمامات الأذينية البطينية والحبال الوترية. وتفرغ الصمامات من الجانب البطينـــي لكنها تبقى مرتبطة بالبطينات بوساطة الحبال الوترية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوبُ القَلْبِيَّةُ Heart defects

تؤلف العيوب القلبية والوعائية أكبر صنف من العيوب الولادية عند البشر، بحدود 1% من التشوهات لدى الوِلْدان الأحياء. ويزداد وقوعها عشرة أمثال ذلك في حالات الإملاص.

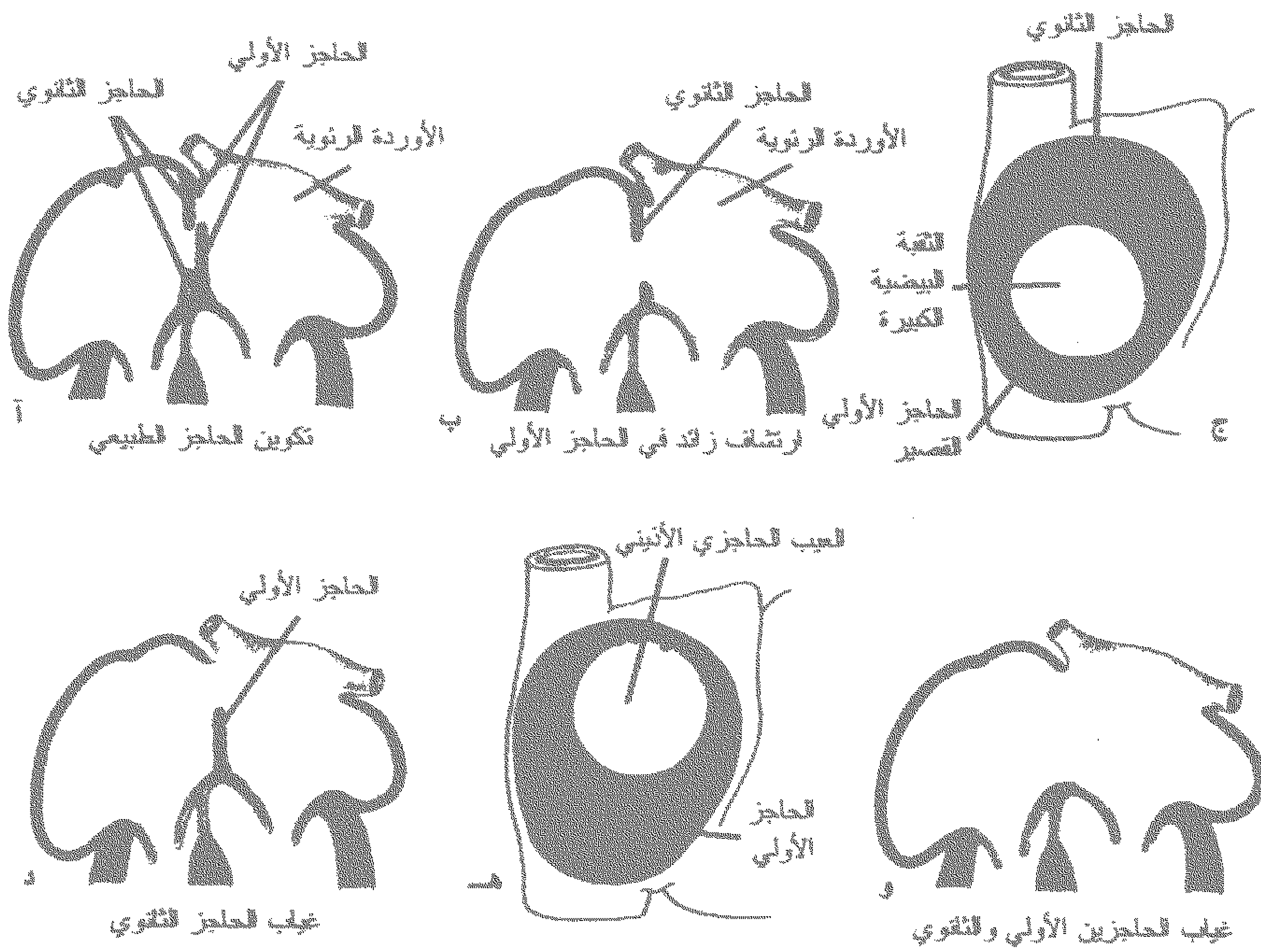
ويقدر بأنّ 8% من التشوهات القلبية ترجع إلى عوامل وراثية، وتعزى 2% إلى عوامل بيئية، ويرجع معظم التشوهات القلبية إلى تداخلات معقدة بين التأثيرات الوراثية والبيئية (الأسباب المتعددة العوامل). وتتمثل الأمثلة المدرسية للماسخات القلبية الوعائية بفيروس الحصبة الألمانية والتاليدوميد، وتشمل العوامل الأخرى الإيزوتريتينوين (الفيتامين A) والكحول وكثير من المركبات الأخرى. أما الأمراض الوالدية كالداء السكري المعتمد على الإنسولين وفرط الضغط الشرياني فلها علاقة أيضاً بالعيوب القلبية. وتتصاحب الشذوذات الصبغية بالتشوهات القلبية، ففي 6-10% من الولدان المصابين بالتشوهات القلبية لديهم شذوذات صبغية غير متوازنة. والأكثر من ذلك أنّ 33% من الأطفال المصابين بشذوذات صبغية لديهم عيوب قلبية ولادية، مع وقوع بنسبة 100% عند المصابين بتثلث الصبغي 18. وأخيراً تتصاحب التشوهات القلبية بعدد من المتلازمات الوراثية بما في ذلك الشذوذات القحفية الوجهية، كمتلازمات: **دي جورج** DiGeorge، **غولدنهار** Goldenhar، **وداون** Down. (انظر الفصل 15).

لقد حُددت الجينات التي تنظم التطور القلبي وعينت مواضعها واكتشفت طفراتها التي تسبب العيوب القلبية. فالطفرات القلبية المخصصة بالجين *NKX 2.5* على الصبغي 5q35 مثلاً تسبب عيوب الحاجز الأذيني (النمط الثانوي)، ويتأخر النقل الأذيني البطيني في الأنماط الجسدية السائدة. وتؤدي الطفرات التي تصيب الجين *TBX 5* إلى الإصابة **بمتلازمة هولت أورام** Holt-Oram. وتتصف بشذوذات الطرف أمام المحورية (الكعبرية) وعيوب الحاجز الأذيني. ويمكن أن تحدث عيوب المنطقة العضلية في الحاجز بين البطينين. وإنّ **متلازمة هولت أورام** هي واحدة من مجموعة **متلازمات القلب – اليد** مبينة أنّ الجينات ذاتها قد تشارك في عمليات تطورية متعددة. فمثلاً: يمكن أن يعبر الجين *TBX 5* في القطع القاصية من البرعم الطرفي وكذلك في البداءة القلبية. وتُورَّث متلازمة "هولت أورام" كخلّة trait جسدية سائدة مع نسبة تواتر 100000/1 من الولادات الحية.

إنّ **عيب الحاجز بين الأذينتين** ASD هو شذوذ قلبي خلقي يحدث بمعدل وقوع 10000/6.4 ولادة، والنسبة بين الجنسين اثنتان من الإناث لكل ذكر واحد من الأطفال. والعيب المهم فيها هو عيب **الفتحة الثانوية** ويتميز بفتحة كبيرة بين الأذينة اليسرى

واليمنـــى. ويحدث إما بسبب موت الخلايا الواسع واضمحلال الحاجز الأولي (الشكل 19.11ب وج)، أو لتطور غير كافٍ للحاجز الثانوي (الشكل 19.11د وهـــ). وبحسب حجم الفتحة قد يحدث تحويل دموي من اليسار إلى اليمين داخل القلب بين الأذينيتين.

وإنَّ الشذوذ الأخطر في هذه المجموعة من العيوب هو الغياب الكامل للحاجز بين الأذينتين (الشكل 19.11و) وتعرف هذه الحالة بالأذينة المشتركة أو **القلب الثلاثي المساكن** ذي البطينين ويتصاحب مع عيوب خطيرة أخرى في أي مكان من القلب.

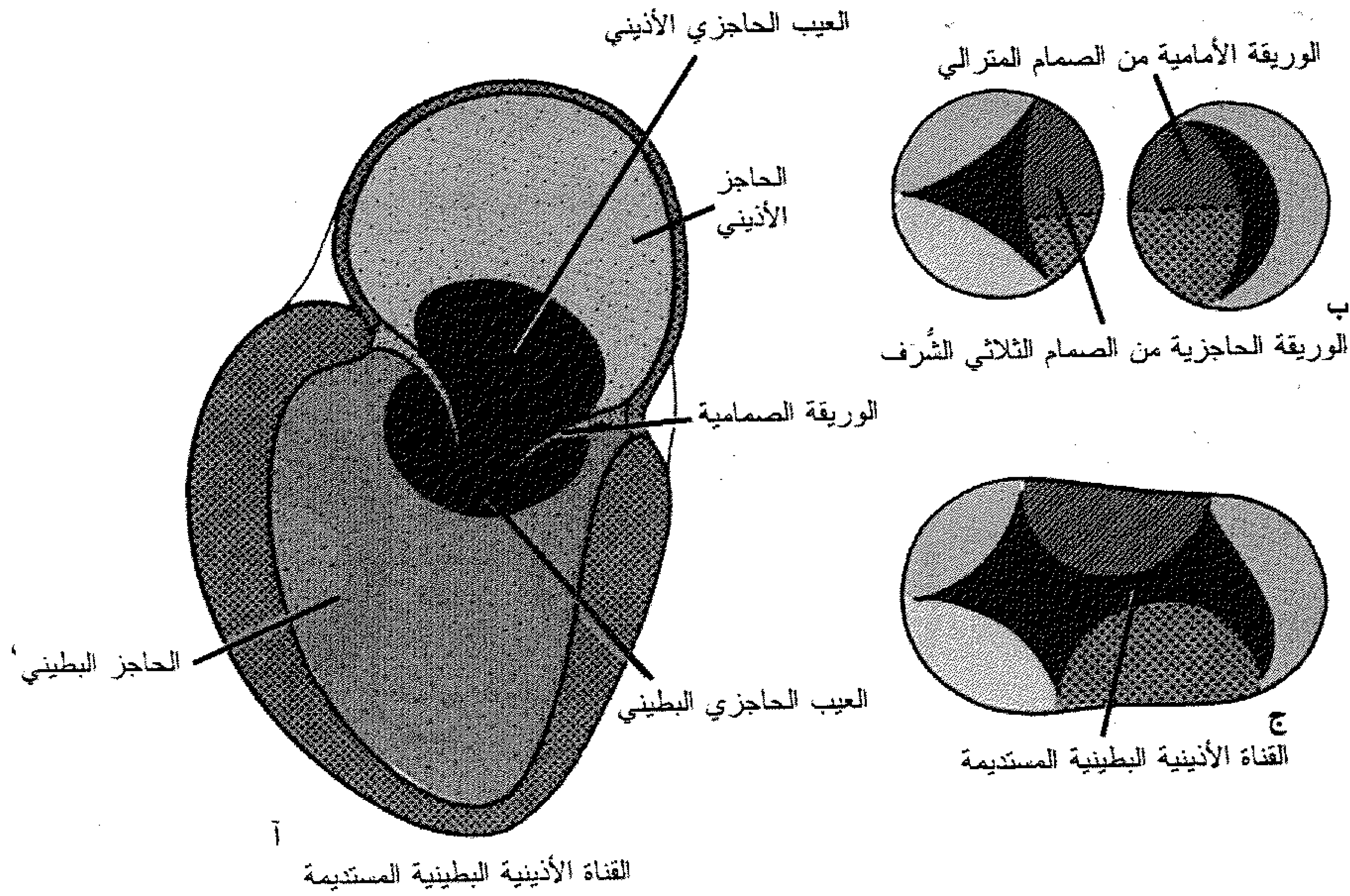


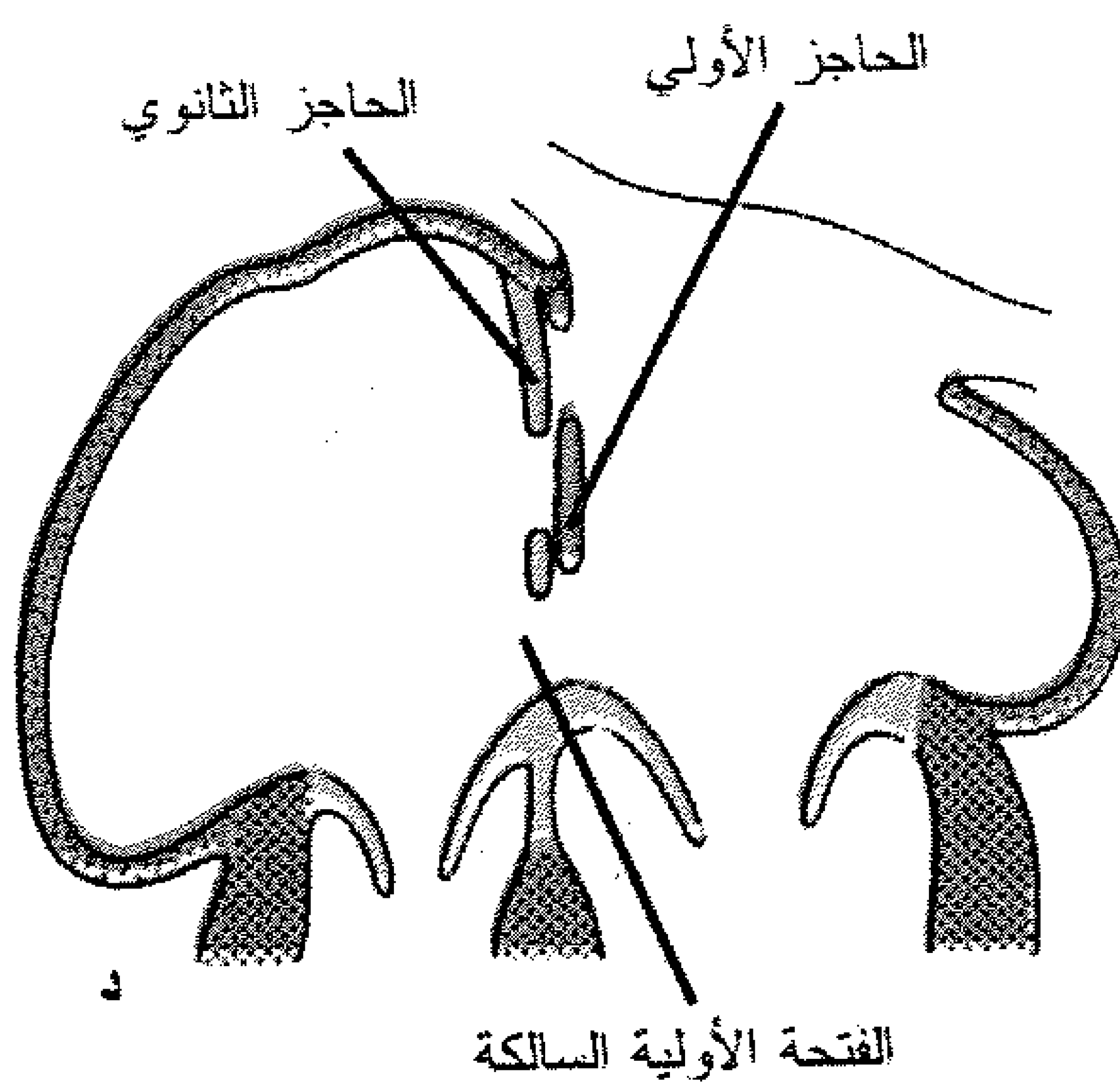
الشكل 19.11: آ. تكوين الحاجز الأذينـــي الطبيعي: **ب** وج. عيب الفتحة الثانوي ناجم عن ارتشاف كبير في الحاجز الأولي. **د وهـــ**. وعيب ناجم عن فشل تطور الحاجز الثانوي. و. الأذينة المشتركة أو القلب الثلاثي المساكن الثنائي البطين. ناجم عن الفشل التام في تكون الحاجزين الأولي والثانوي.

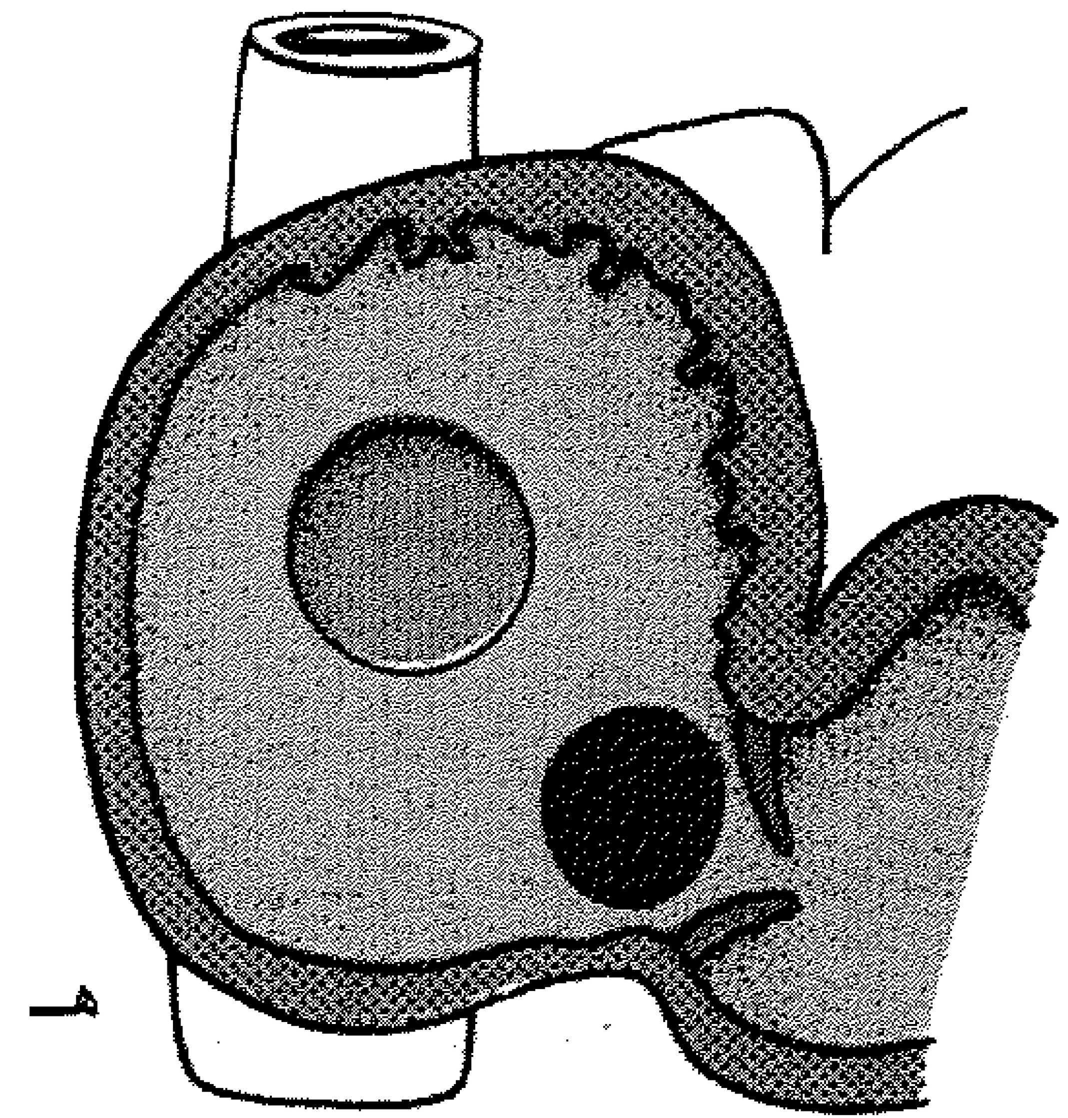
قد تنغلق أحياناً الثقبة البيضية قبل الولادة ويعرف هذا الشذوذ بالانغلاق المبتسر للثقبة البيضية، ويؤدي إلى ضخامة كبيرة للأذينة اليمنـــى والقلب الأيمن مع نقص تطور الجانب الأيسر من القلب وعادة ما تحدث الوفاة عادة بعد فترة قصيرة من الولادة.

الوسائدُ الشغافية لا تقسم هذه الوسائد في القناة الأذينية البطينية القناة إلى قسمين أيمن

وأيسر فقط بل تؤهب لتكوين الأجزاء الغشائية من الحاجز بين البطينين وغلق الفتحة الأولية وتأخذ هذه المنطقة منظر التصالب مع تشكل الحاجزين الأذينـــي والبطينـــي ومكونة الوسائد الأذينية البطنية والخلفية العارِضَة. وإنَّ اكتمال هذا التصالب علامة هامة في التحري





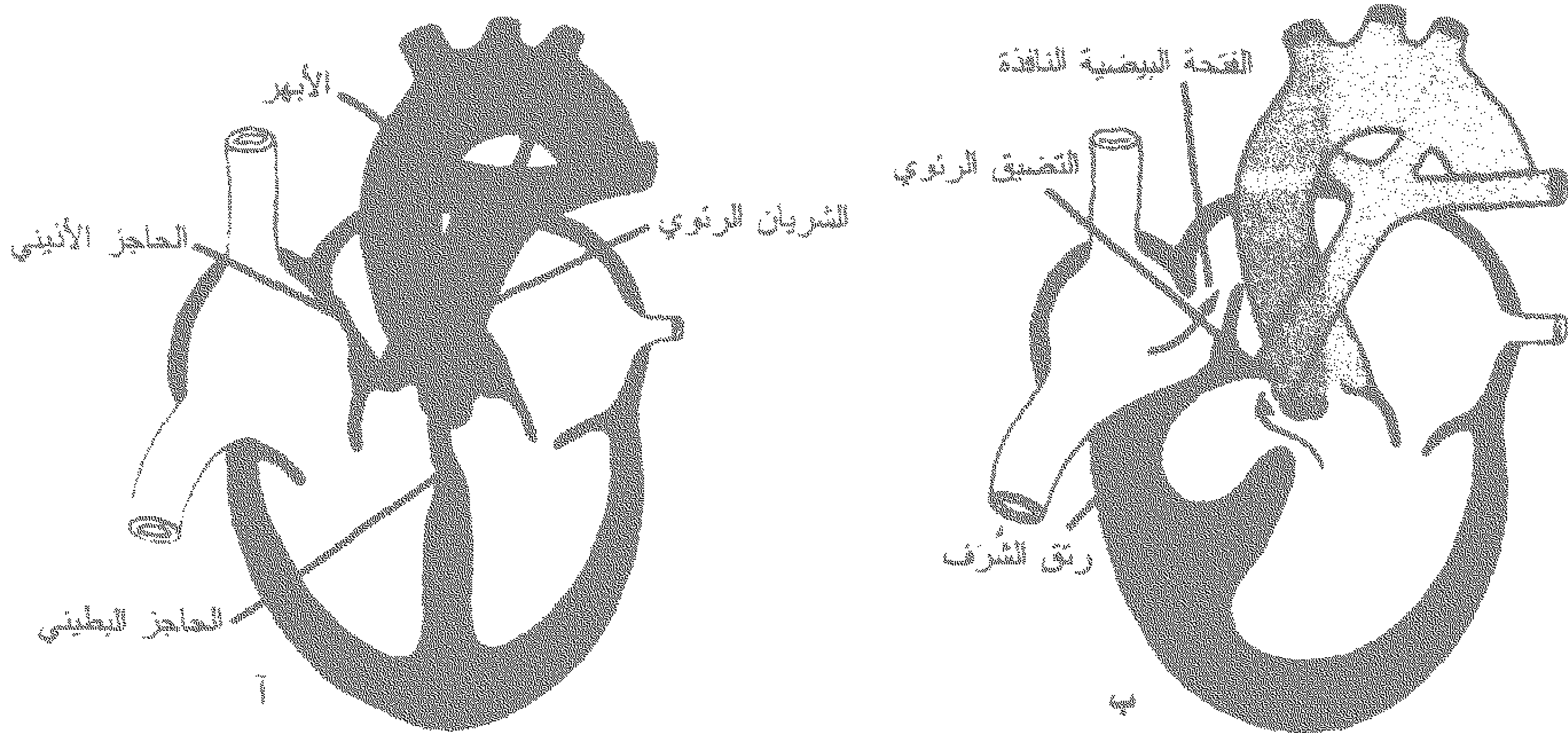


الشكل 20.11: آ. القناة الأذينية البطينية المشتركة المستديمة ويترافق هذا الشذوذ دائماً بعيب حاجزي سواء أكان أذينياً أم بطنياً من المنطقة القلبية. **ب**. الصمامات في الفتحتين الأذينية البطينية تحت ظروف طبيعية. **ج**. صمامات منشطرة في القناة الأذينية البطينية المستديمة. **د** و **هـ**. عيب في الفتحة الأولية ناجم عن عدم التحام كامل في الوسادتين الأذينيتين البطينيتين الشغافيتين.

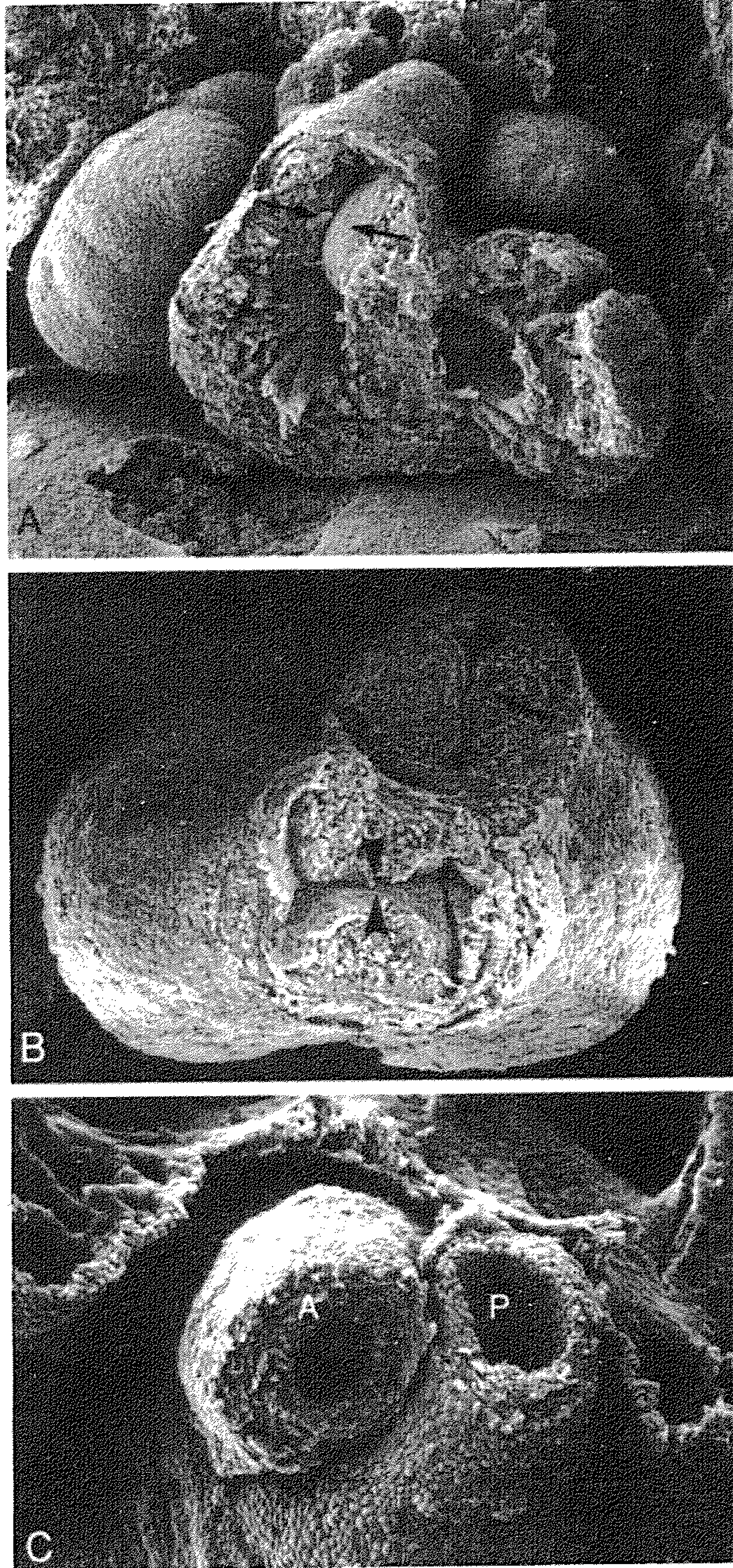
بتخطيط الصدى القلبـــي (الشكل 29.11ج). وعندما تفشل الوسادتان في الالتحام فإنّ النتيجة بقاء القناة الأذينية البطينية مصحوبة بعيبٍ في الحاجز القلبـــي (الشكل 20.11آ). ويمتلك هذا العيب الحاجزي مكونين، أذينـــي وبطينـــي، منعزلين بوريقة صمامية شاذة في الفتحة الأذينية البطينية الوحيدة (الشكل 20.11ج).

تلتحم أحياناً الوسائد الشغافية جزئياً، وينتج عن ذلك عيب في الحاجز الأذيني، ولكن ينغلق الحاجز بين البطينين (الشكل 20.11د، هـــ)، يدعى هذا العيب بعيب الفوهة الأولية ostium primum، وعادة ما يتألف من فَلَحٍ في الوريقة الأمامية للصمام الثلاثي الشُرف (الشكل 20.11ج).

رَتْقُ ثلاثيُّ الشُرَفِ ويكتنف انسداد الفتحة الأذينية البطينية (الشكل 21.11ب) ويتميز بغياب الصمام ثلاثي الشرف أو التحامه. ويترافق رتق ثلاثي الشرف دائماً بما يلي: (آ) فتحة بيضية نافذة (ب) عيب الحاجز بين البطينين (ج) نقص تطور البطين الأيمن (د) فرط ضخامة البطين الأيسر.



الشكل 21.11: آ. القلب الطبيعي **ب**. رتـــق ثلاثي الشرف، لاحظ صِغَر البطين الأيمن وكِبَر البطين الأيسر.

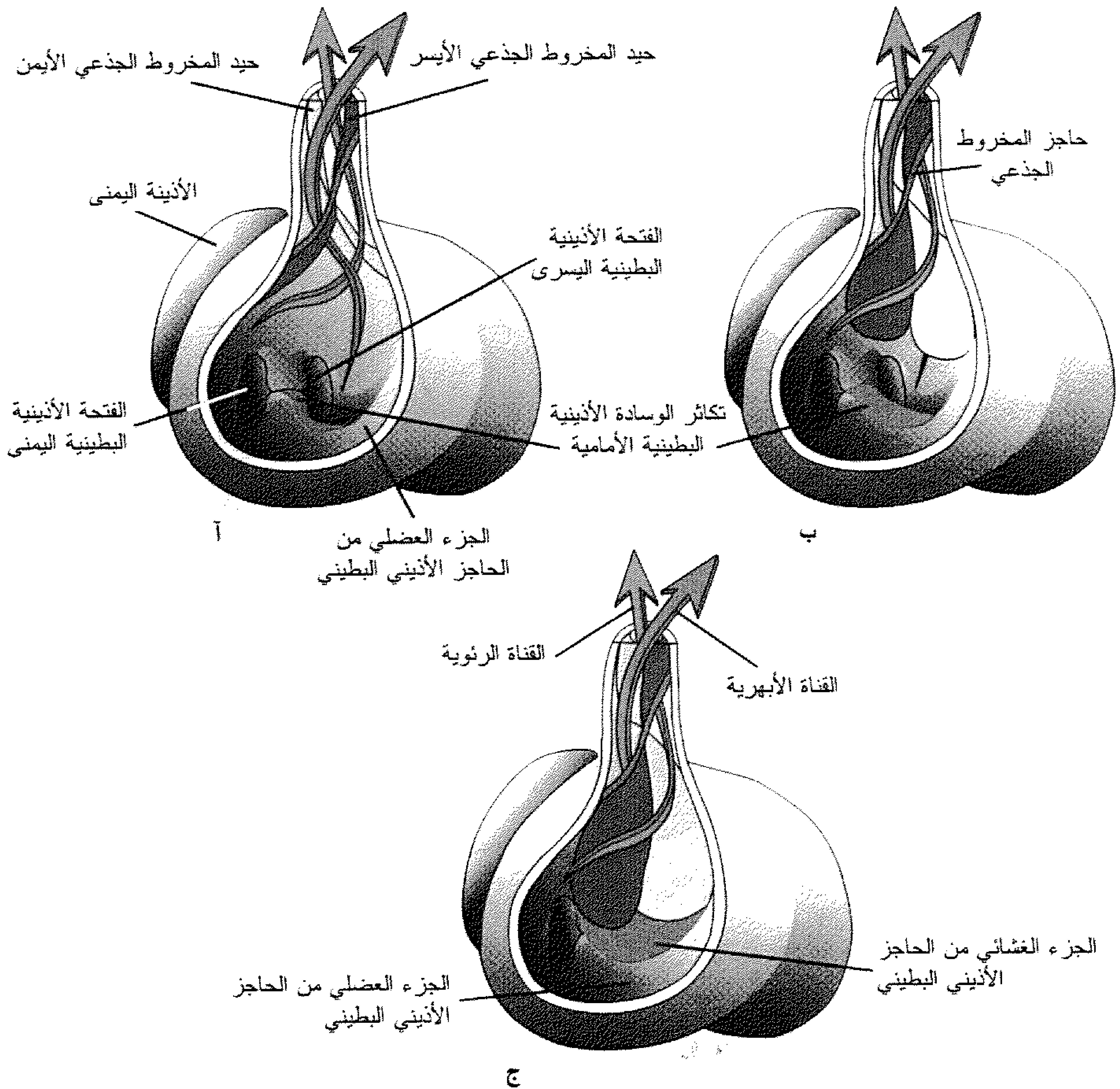


الشكل 22.11: صور مجهرية إلكترونية تفريسية لقلوب أجنة فأرية تظهر تكوين الوسائد (الأحياد) المخروطية الجذعية التـي تشكل الحاجز في جهاز الجريان الدموي لتقسم المنطقة إلى قناة أبهرية وقناة رئوية. **A**. مقطع جبهي يظهر التماس الوسائدي (الأسهم) في جهاز الجريان الدموي. **B**. مقطع مستعرض عبر القناة الأذينية البطينية (رؤوس الأسهم) وجهاز الدوران الخارجي (السهم)، ولقد حدث تماس بين وسادتـي المنطقتين. **C**. مقطع مستعرض عبر وعائي الأبهر **A** والرئوي **P** مظهراً المسار الدورانـي الناجم عن تحلزن أحياد (وسائد) المخروط الجذعي (انظر الشكل 23.11)، لاحظ ثخانة الأبهر.

تكوينُ الحاجزِ في الجذْعِ الشِّرْيانِيَّةِ والمخروطِ القلبي

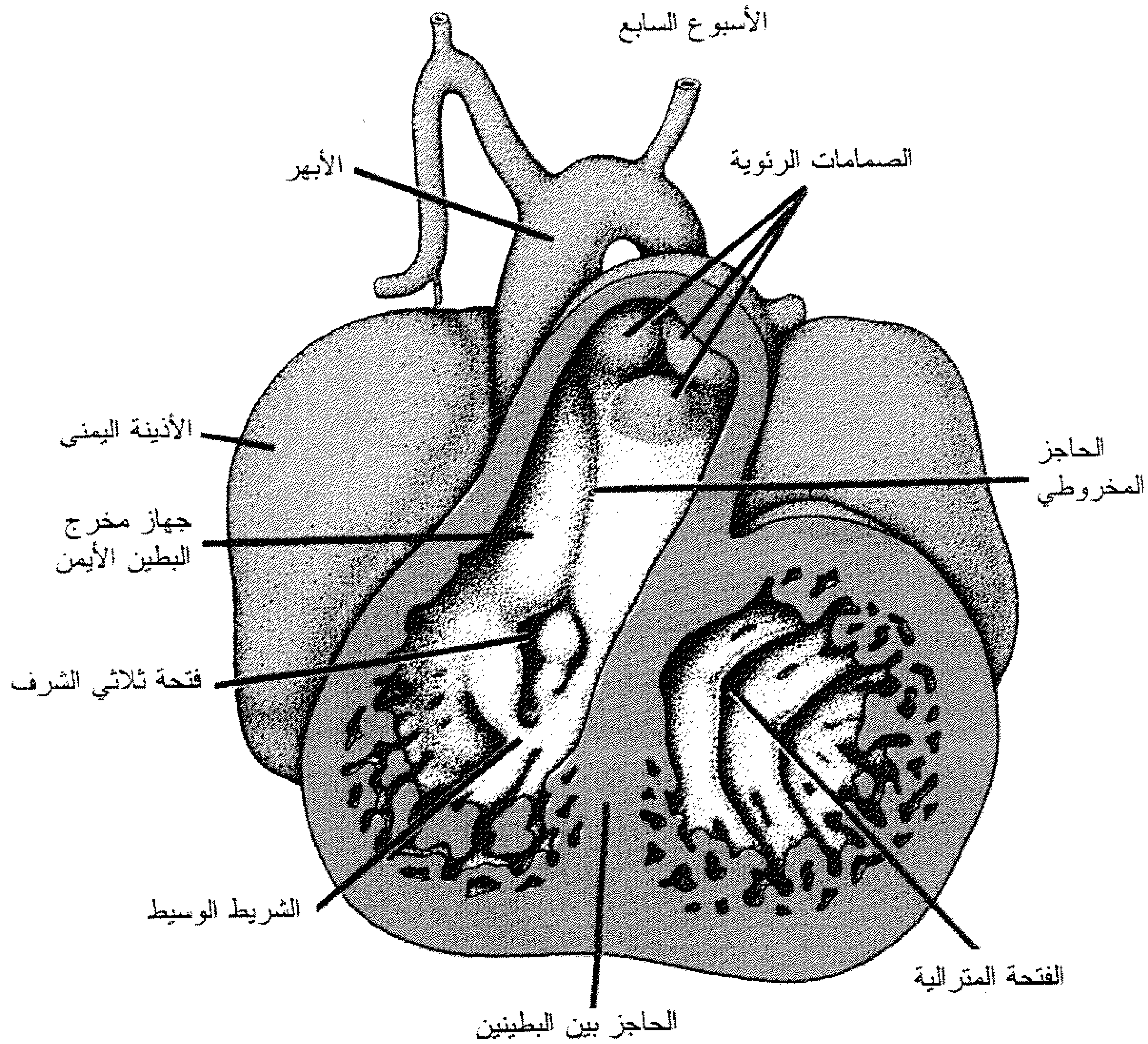
SEPTUM FORMATION IN THE TRUNCUS ARTERIOSUS AND CONUS CORDIS

يظهر في أثناء الأسبوع الخامس حَيْدان متقابلان في الجذع، وهذان الحيدان هما **التورمان الجذعيان** أو **الوسادتـــان**، وتتوضعان على الجـــدار العلوي الأيمن (**التورم الجذعي العلوي**



الشكل 23.11: نماء الوسائد المخروطية الجذعية وغلق الثقبة ما بين البطينية. تكاثر وسادتـــي المخروط اليمنـــى واليسرى مع تكاثر الوسادة القلبية الداخلية السفلية تغلق الثقبة بين البطينين وتشكّل الجزء الغشائي من الحاجز بين البطينين. آ. 6 أسابيع (12 مم)، **ب**. بداية الأسبوع السابع (14.5 مم)، ج. نهاية الأسبوع السابع (20 مم).

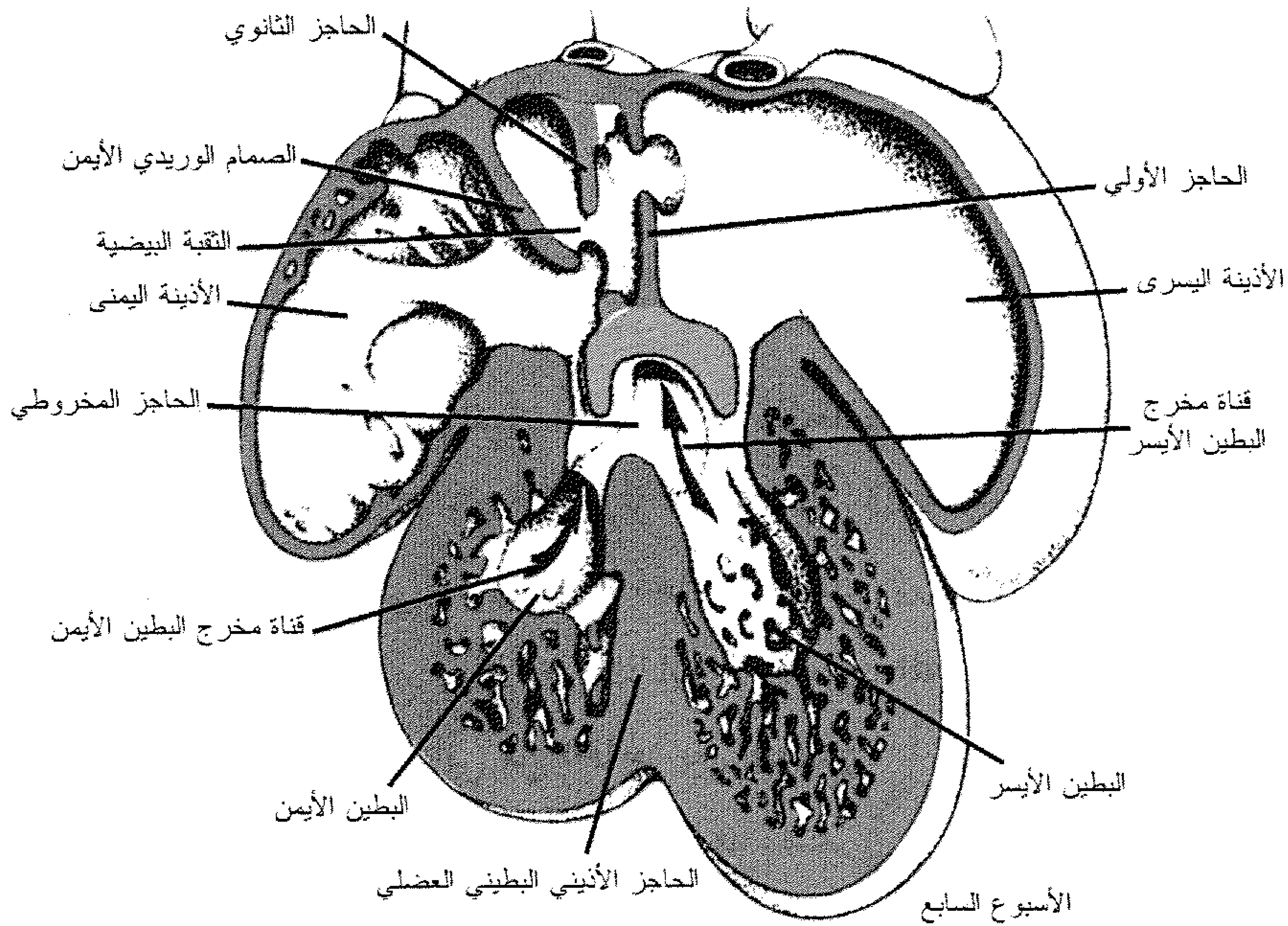
الأيمن) وعلى الجدار السفلي الأيسر (التورم الجذعي السفلي الأيسر) (الشكل 17.11). وينمو التورم الجذعي العلوي الأيمن بالاتجاه القاصي واليسار وأما التورم الجذعي السفلي الأيسر فينمو بالاتجاه القاصي واليمين. ويدور التورمان حول بعضهما من هنا في حين يتجه النمو نحو الكيس الأبهري. مما يسمح بمساق حلزوني للحاجز المستقبلي (الشكل 22.11 و 23.11). ويشكل الحيدان **الحاجز الأبهري الرئوي** بعد الالتحام الكامل مما يقسم الجذع إلى **قناة أبهرية وقناة رئوية**.



الشكل 24.11: مقطع جبهي عبر قلب جنين عمره 7 أسابيع. لاحظ الحاجز المخروطي وموضع الصمامات الرئوية.

عندما يظهر التورم الجذعي يتطور تورم مشابه (وسادتان) على طول الجدارين الأيمن الظهري والأيسر البطني من المخروط القلبي (الشكل 17.11 و23.11) وينمو التورمان المخروطيان باتجاه بعضهما ونحو البعد القاصي للالتحام مع الجذع الحاجزي. وعندما يلتحم التورمان المخروطيان يقسم الحاجز المخروط إلى جزء أمامي وحشي (جهاز مخرج البطين

الأيمن) (الشكل 24.11) وجزء خلفي إنسي وهو جهاز مخرج البطين الأيسر (الشكل 25.11).



الشكل 25.11: مقطع جبهي عبر قلب جنين في نهاية الأسبوع السابع. المخروط الحاجزي تام، ويدخل الدم من البطين الأيسر إلى الأبهر، لاحظ الحاجز في المنطقة الأذينية.

تهاجر خلايا العرف العصبـي من حافة الثنيتين العصبيتين في منطقة الدماغ الخلفي لتسهم بتكوين الوسادة القلبية الداخلية في المخروط القلبـي والجذع الشريانية. تؤدي هجرة هذه الخلايا أو تكاثرها أو تمايزها على نحو شاذ إلى تشوهات خلقية في هذه المنطقة كرباعي فالو (الشكل 29.11) والتضيق الرئوي وتبدل مواضع الأوعية الكبيرة ووجود الجذع الشريانية المستديمة (الشكل 30.11). ولما كانت خلايا العرف العصبـي مسؤولة أيضاً عن التطور القحفي الوجهي فليس من المستغرب أن نشاهد شذوذات وجهية وقلبية لدى الشخص ذاته.

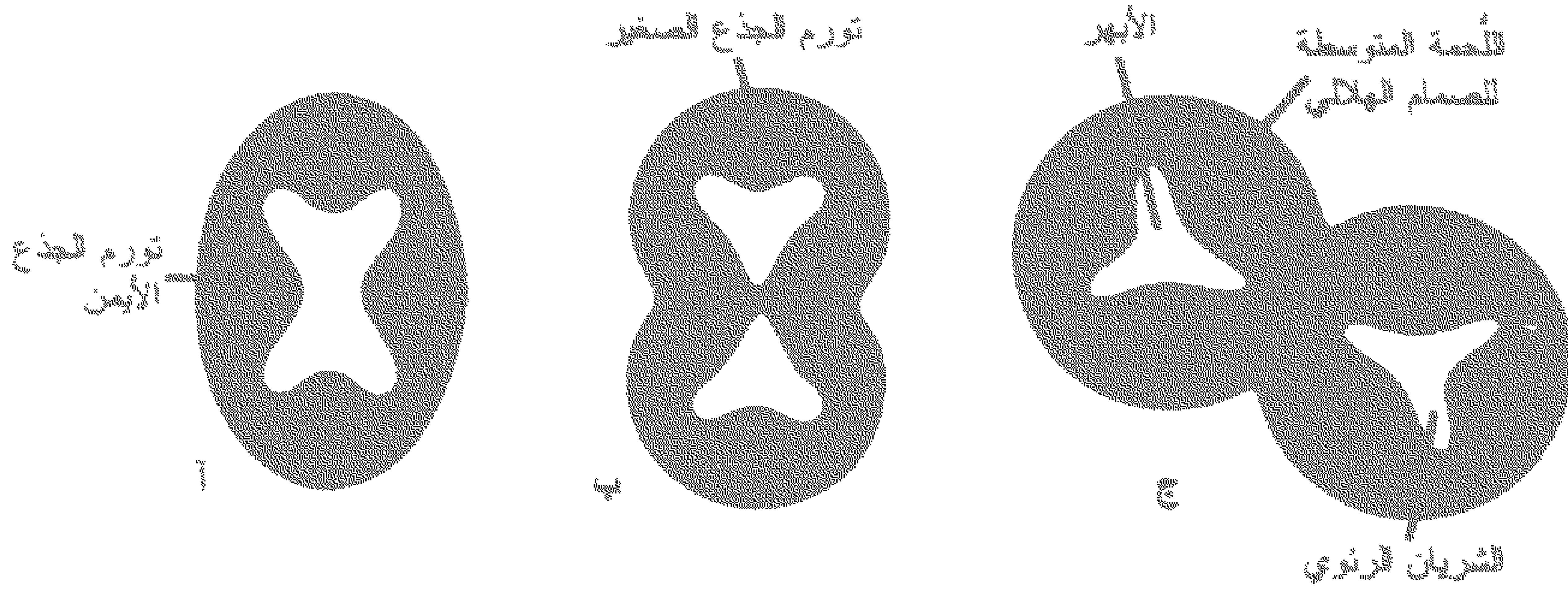
تَكْوِينُ الحاجِزِ بينَ البُطَيْنَيْنِ SEPTUM FORMATION THE VENTRICLES

يبدأ البطينان الأوليان بالتوسع في نهاية الأسبوع الرابع، ويتحقق ذلك باستمرار نمو العضلة

القلبية من الجانب الخارجي واستمرار تكوين الأرتاج والترابيق على الجانب الداخلي (الأشكال 8.11 و17.11 و25.11).

وتصبح الجدران الإنسية للبطينين المتوسعين متقابلة ثم تندمج تدريجياً مكونة **الحاجز العضلي بين البطينين** (الشكل 25.11). ولكن قد لا يندمج الجداران على نحو كامل أحياناً، ولذلك يظهر شق أو فَلَح cleft ذروي عميق أو أقل عمقاً بين البطينين. ويسمح الحيز بين الحافة الحرة للحاجز البطينـــي العضلي والوسائد القلبية الداخلية الملتحمة بالاتصال بين البطينين.

تنكمش **الثقبة بين البطينين** فوق الجزء العضلي للحاجز بين البطينين عند اكتمال **الحاجز المخروطي** (الشكل 23.11). ومع استمرار التطور فإنَّ النمو الخارجي للنسج من الوسادة القلبية الداخلية السفلية على طول ذروة الحاجز العضلي بين البطينين يغلق الثقبة (الشكل 23.11). وتلتحم هذه النسج مع الأجزاء المقابلة من الحاجز المخروطي. ويشكلُ الغلقُ الكامل للثقبة بين البطينين **الجزءَ الغشائي من الحاجز بين البطينين**.

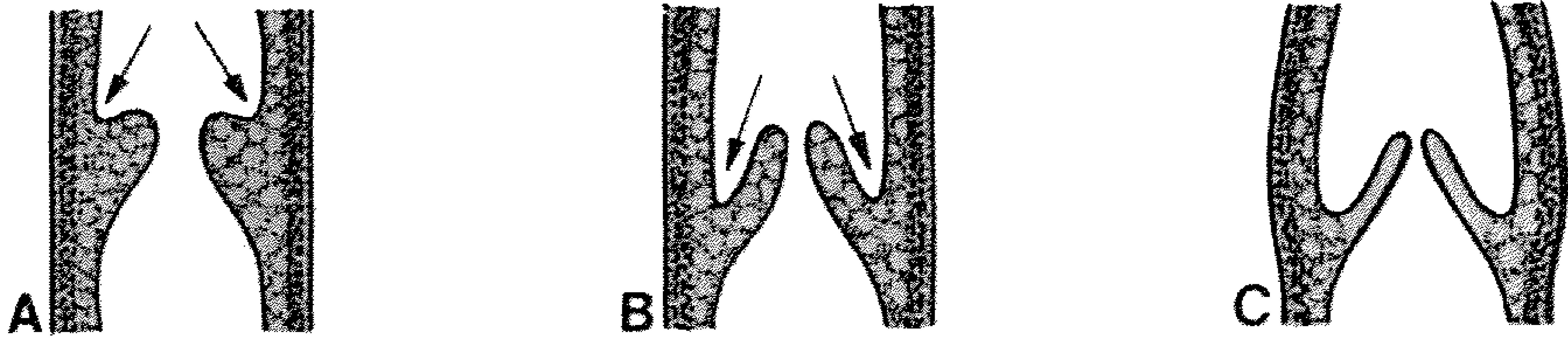


الشكل 26.11: مقاطع مستعرضة عبر الجذوع الشريانية على مستوى الصمامات الهلالية في الأسبوع الخامس من التطور آ. وفي الأسبوع السادس من التطور **ب**. والأسبوع السابع من التطور ج

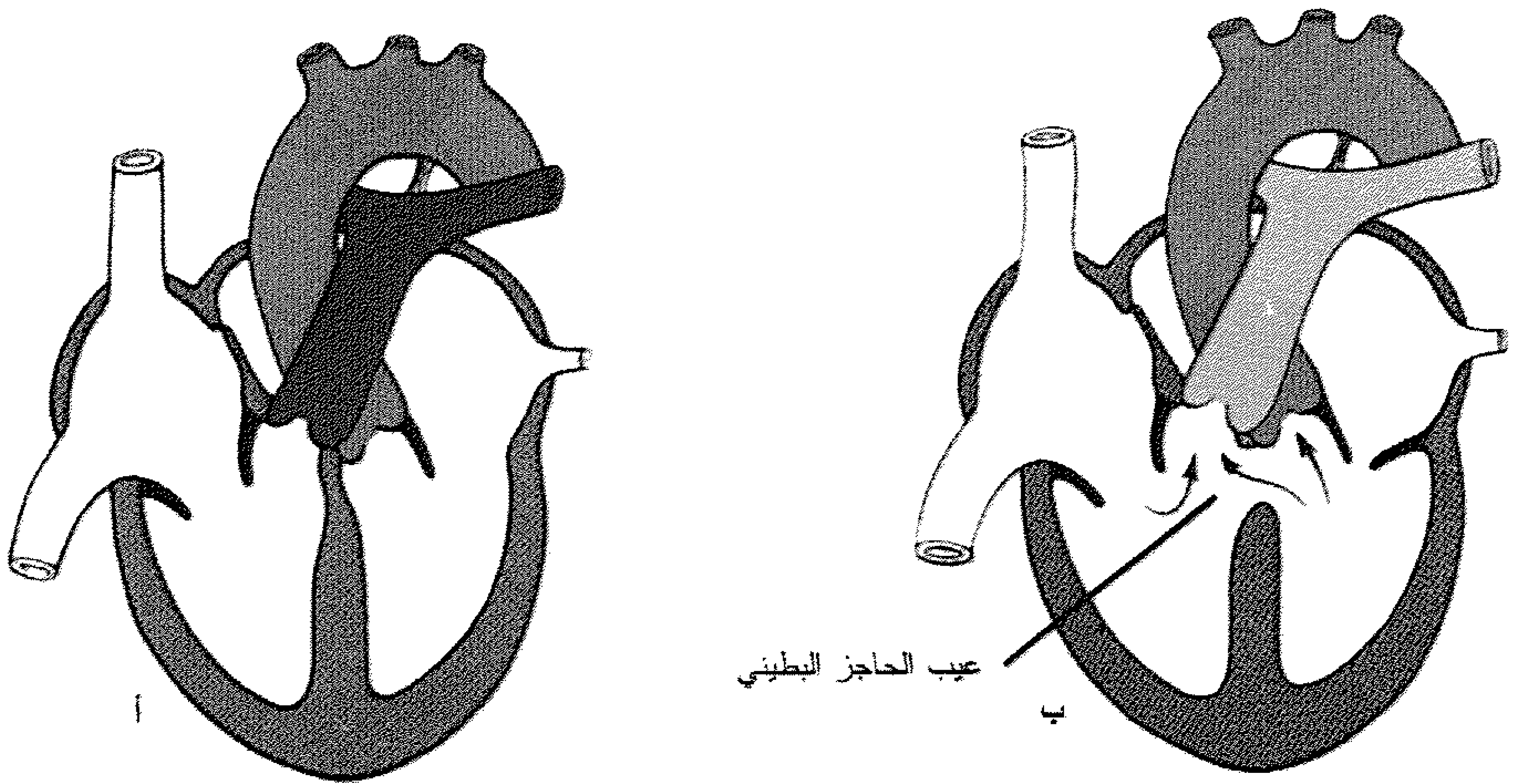
الصِّماماتُ الهِلاليَّةُ Semilunar valves

عندما ينقسم الجذع تماماً تصبح بداءات الصِّمامات الهلالية مرئية كحدبيات صغيرة توجد على تورمي الجذع الرئيسي. وأي واحد من هذين الزوجين يكون خاصاً بالقناتين الرئوية والأبهرية على التوالي (الشكل 26.11). وتظهر حدبة ثالثة في القناتين وبمواجهة التورمين

الجذعيين الملتحمين تتجوَّف الحديبات من سطحها العلوي تدريجياً مكونة الصمامات الهلالية (الشكل 27.11). وتدل المكتشفات الحديثة أنَّ خلايا العرف العصبـــي تسهم في تكوين هذه الصمامات.



الشكل 27.11: مقاطع طولانية عبر الصّمامات الهلالية في الأسبوع السادس من النماء (**A**)، والسابع من النماء (**B**)، والتاسع من النماء (**C**). يفرّغ السطح العلوي نشوء الصمامات (الأسهم).



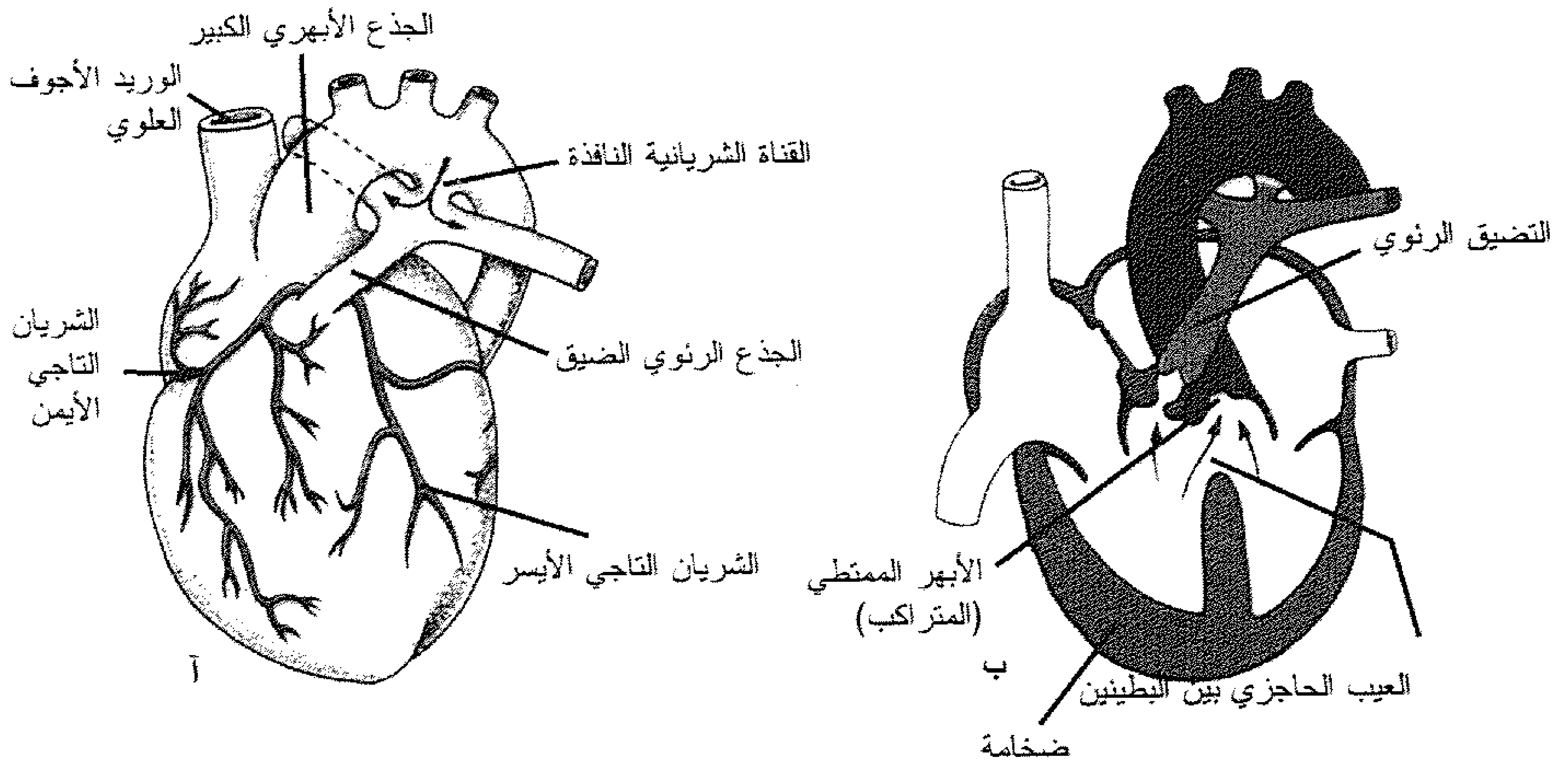
الشكل 28.11: آ. قلب طبيعي **ب**. عيب معزول في الجزء الغشائي من الحاجز بين البطينين. ويجري الدم من البطين الأيسر إلى الأيمن عبر الثقبة بين البطينين (الأسهم).

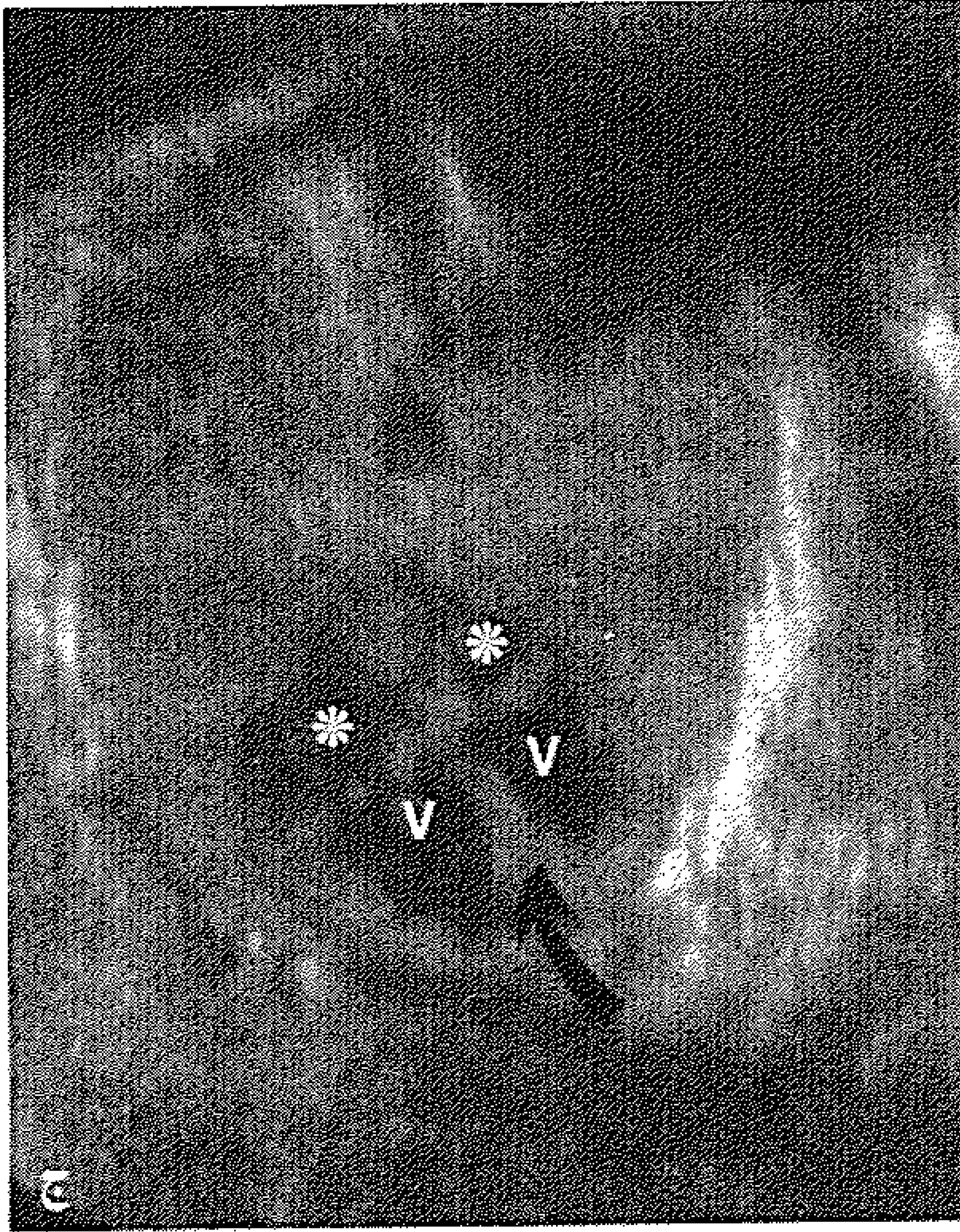
علاقات سَرِيرِيَّة CLINCAL CORRELATES

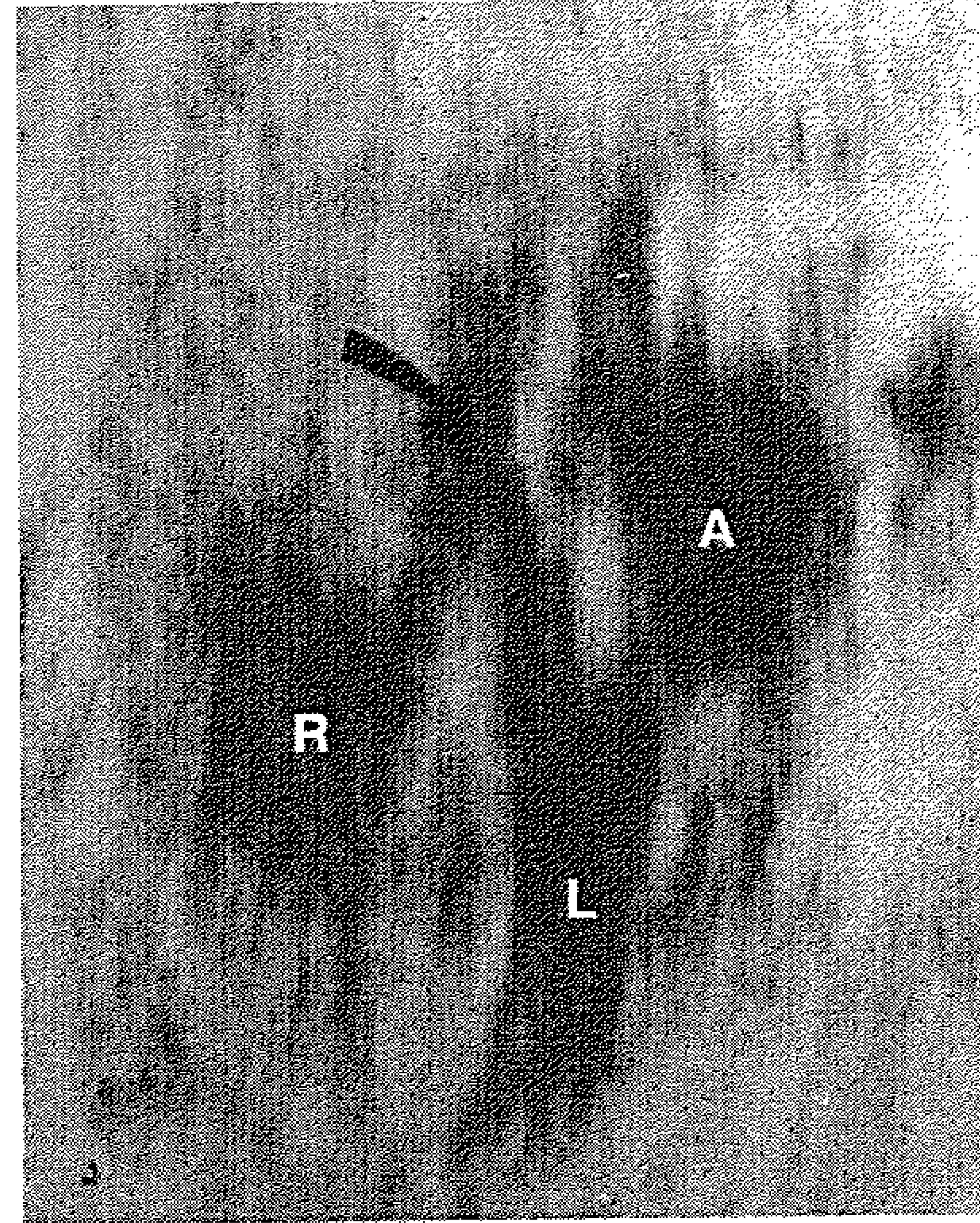
عيوب القلب Heart Defects

يشمل **عيب الحاجز البطينـــي VSD** الجزء الغشائي من الحاجز (الشكل 28.11)، وهو أشيع التشوهات القلبية الخلقية. ويحدث كحالة مستقلة بنسبة 10000/12 ولادة، وعلى الرغم من أنه قد يوجد كحالة معزولة إلاَّ أنه كثيراً ما يترافق بشذوذات في تقسيم منطقة المخروط

الجذعي. وبحسب حجم الفتحة يمكن أن يكون حجم الدم المحمول بالشريان الرئوي أكثر بحوالي 1.2-1.7 من الدم المحمول عن طريق الأبهر. وقد لا يقتصر العيب أحياناً على القسم الغشائي من الحاجز بل يصيب الجزء العضلي منه.



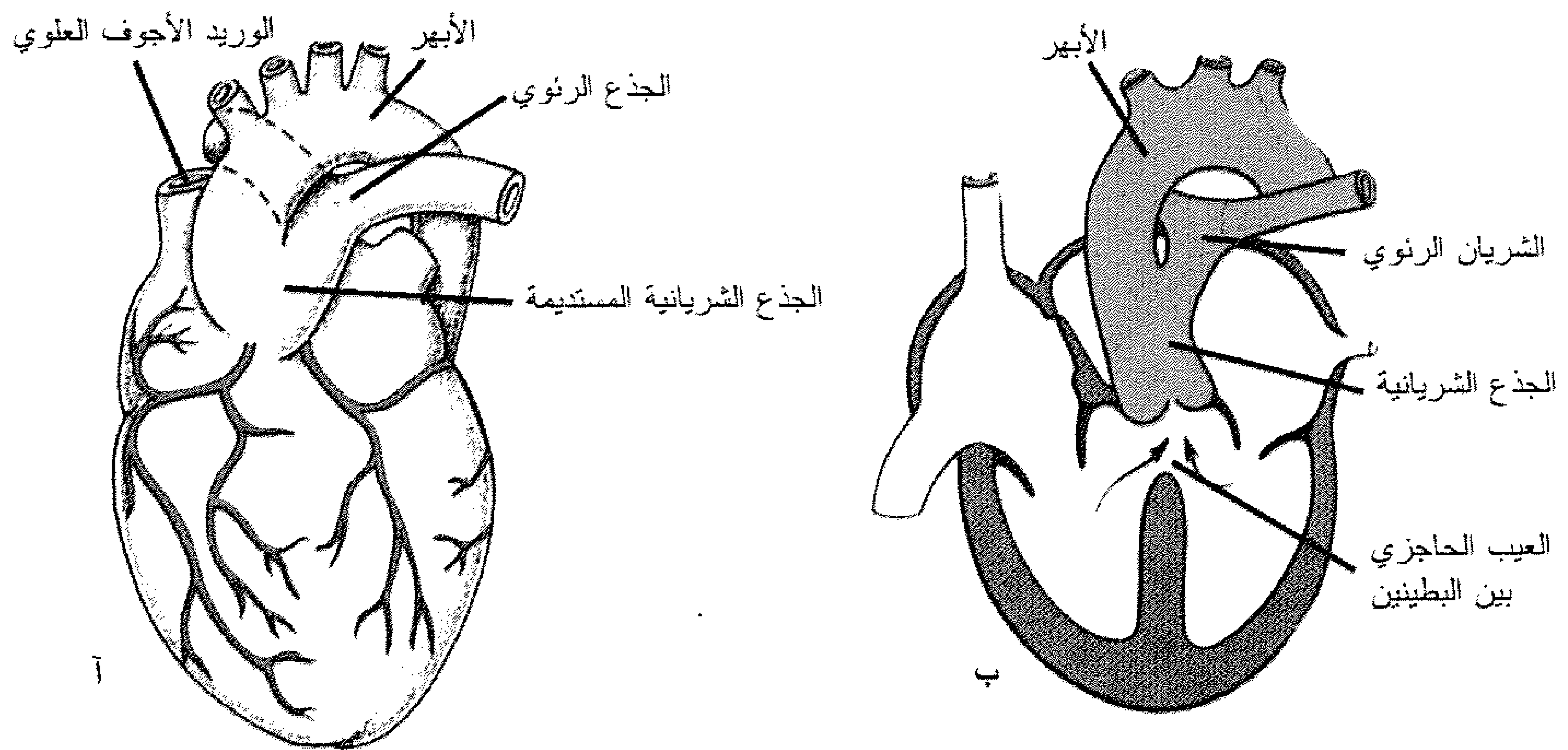




الشكل 29.11: رباعي فالو آ. منظر سطحي **ب**. المكونات الأربعة للعيب وهي: تضيق الرئوي وتراكب الأبهر، وعيب في الحاجز بين البطينين وفرط ضخامة البطين الأيمن. ج. صورة فائق الصوت تظهر القلب الطبيعي، الأذينتين (نجمتان)، والبطينان V والحاجز بين البطينين (السهم). **د**. تفريس قلبي يظهر المكونات الوصفية لرباعي فالو بما فيها فرط ضخامة البطين الأيمن R، وتراكب الأبهر (السهم). A = أذينة L = البطين الأيسر.

إنَّ **رباعي فالو** هو أكثر الشذوذات حدوثاً في المنطقة المخروطية الجذعية (الشكل 29.11) وينجم عن انقسام غير متساوٍ في المخروط وينجم عن انزياح أمامي للحاجز المخروطي الجذعي. ويسبب هذا الانزياح أربعة تغيرات قلبية وعائية وهي: (آ) تضيق مخرج البطين الأيمن، وهو **التضيق القمعي الرئوي**، (ب) عيب كبير في الحاجز بين البطينين. (ج) الامتطاء الأبهري الذي ينشأ مباشرة فوق العيب الحاجزي. (د) فرط ضخامة جدار البطين الأيمن بسبب ارتفاع الضغط في الجانب الأيمن. وإنَّ رباعي فالو غير مميت ويحدث بنسبة 10000/9.6 ولادة.

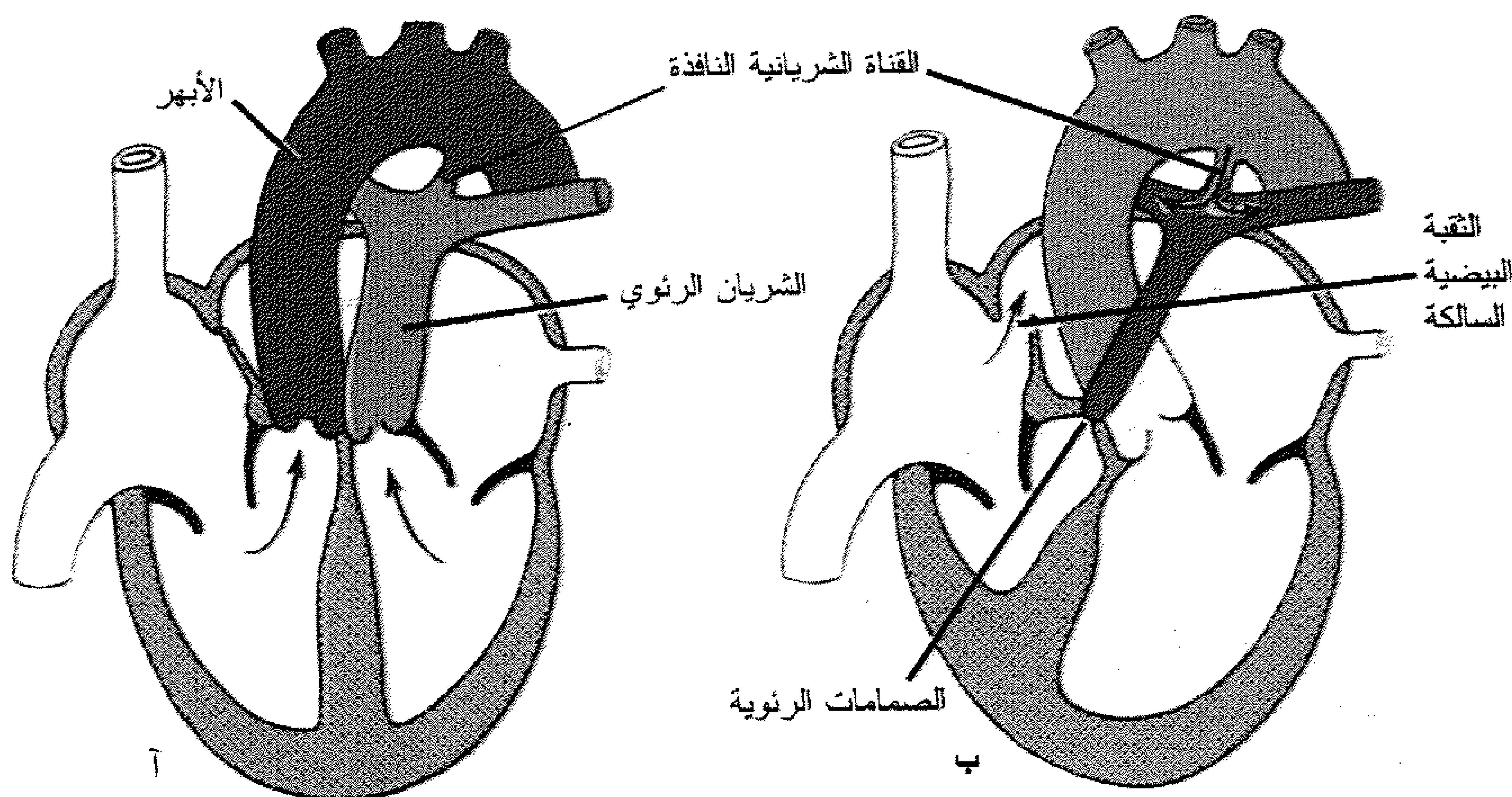
الجذعُ الشريانيَّةُ المُستَديمَةُ تحدث هذه الحالة عندما يفشل حيدا الجذع المخروطي بالالتحام والهبوط باتجاه البطينين (الشكل 30.11). وفي مثل هذه الحالة التـــي تحدث بنسبة 10000/0.8 ولادة ينشأ الشريان الرئوي بعيداً نوعاً ما فوق منشأ الجذع غير المقسوم. ولما كان الحيدان يسهمان في تشكيل الحاجز بين البطينين فإنَّ الجذع المستديم يتصاحب دائماً بعيب في الحاجز بين البطينين. وهكذا فالجذع غير المقسوم يمتطي البطينين ويتلقى الدم من الجانبين.



الشكل 30.11: الجذع الشريانية المستديمة. ينشأ الشريان الرئوي من الجذع المشترك آ. ويفشل الحاجز في الجذع والمخروط. **ب**. ويترافق هذا الشذوذ دائماً بعيب الحاجز بين البطينين.

تحدث حالة **تبدل مواضع الأوعية الكبيرة** عندما يفشل الحاجز الجذعي المخروطي باتباع مساقه الحلزونـــي الطبيعي ويسير إلى الأسفل على نحو مستقيم (الشكل 31.11آ). ولذا ينشأ الأبهر من البطين الأيمن بينما ينشأ الشريان الرئوي من البطين الأيسر. وتتصاحب هذه الحالة التـــي تحدث بنسبة 10000/4.8 ولادة بعيب في القسم الغشائي من الحاجز بين البطينين. وعادة ما تتصاحب كذلك مع القناة الشريانية المفتوحة. ولما كانت خلايا العرف العصبـــي تسهم في تكوين الوسائد الجذعية فأذية هذه الخلايا تسهم في حدوث العيوب القلبية في جهاز المخرج الدورانـــي.

تحدث **تضيقات الصمامات الشريانية الرئوية أو الأبهرية** عندما تلتحم الصمامات الهلالية في مسافات متفاوتة. وإنَّ معدل وقوع هذه الحالة في المنطقتين متشابه ويعادل تقريباً 10000/4.3 ولادة. وفي حالة **التضيق الصمامي في الشريان الرئوي** فإنَّ جذع الشريان الرئوي يكون ضيقاً أو بحالة رتق كامل (الشكل 31.11ب). وعندئذ تشكل الثقبة البيضية المفتوحة المخرج الوحيد للدم من الجانب الأيمن للقلب. وتمثّل القناة الشريانية المفتوحة دائماً الطريق الوحيد لمرور الدم في الدوران الرئوي.



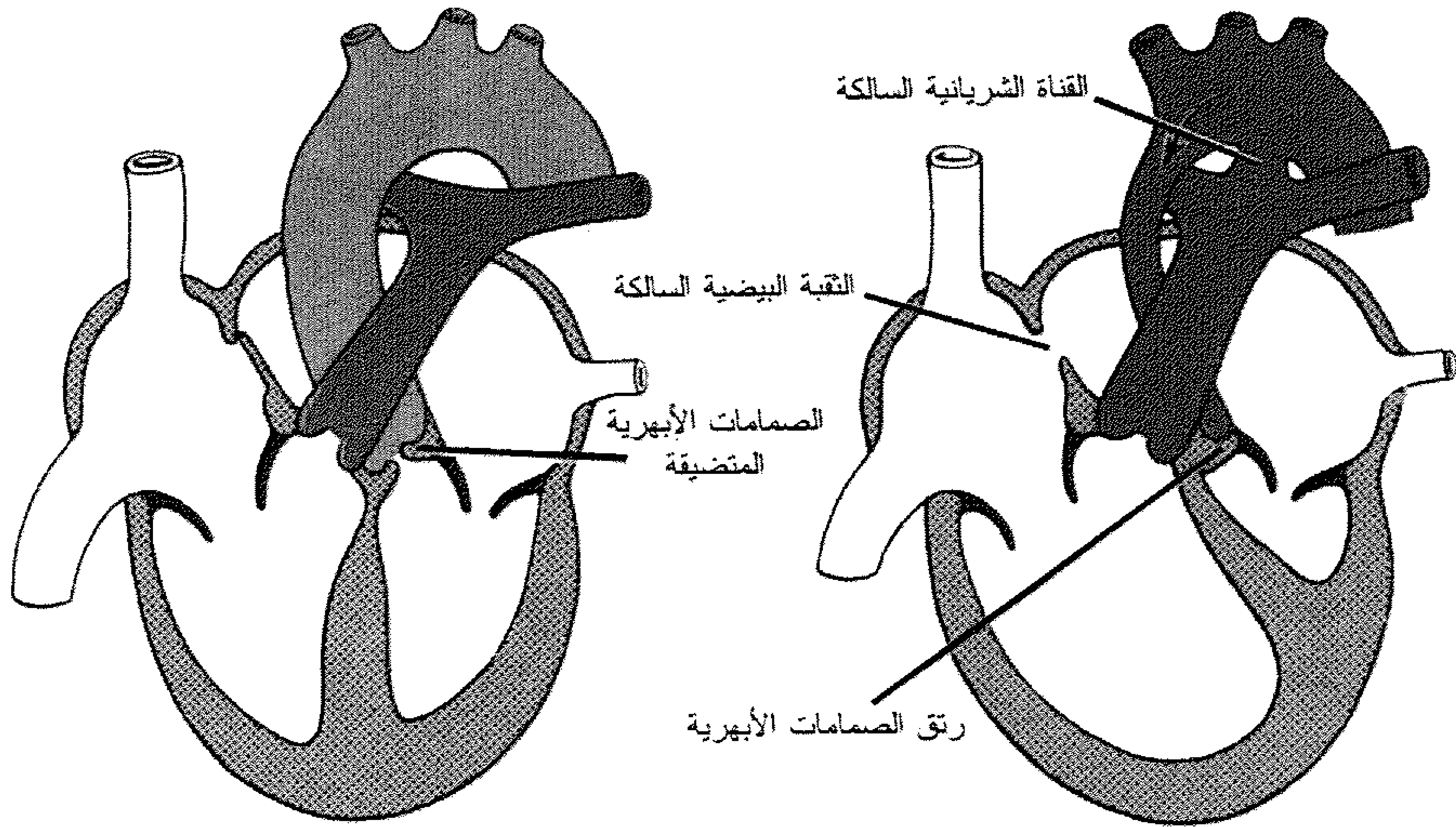
الشكل 31.11: آ. تبدل مواضع الأوعية الكبيرة **ب**. رتق الصمام الرئوي مع جذر أبهري طبيعي. ويكون الطريق الوحيد إلى الرئتين عبر القناة الشريانية.

وفي حالة **تضيق الصمام الأبهري** (الشكل 32.11)، فقد يكون التحام الصمامات الثخينة

قريباً من التام بحيث تبقى فتحة ضيقة جداً (إبرية). ولكن يبقى حجم الأبهر بحد ذاته طبيعياً.

وعندما يكون التحام الصمامات الأبهرية الهلالية تاماً، وهي حالة رتق الصمامات الأبهرية (الشكل 32.11ب) فإنّ الأبهر والبطين الأيسر والأذينة اليسرى تكون غير نامية بوضوح. وعادة ما يتصاحب الشذوذ بانفتاح القناة الشريانية التـــي تضخ الدم إلى الأبهر.

وأما حالة **انتباذ القلب** فهي شذوذ نادر، وفيها يقع القلب على سطح الصدر، وتحدث نتيجة فشل انغلاق الجدار الجسمي البطنـــي الجنينـــي (انظر الفصل 10).



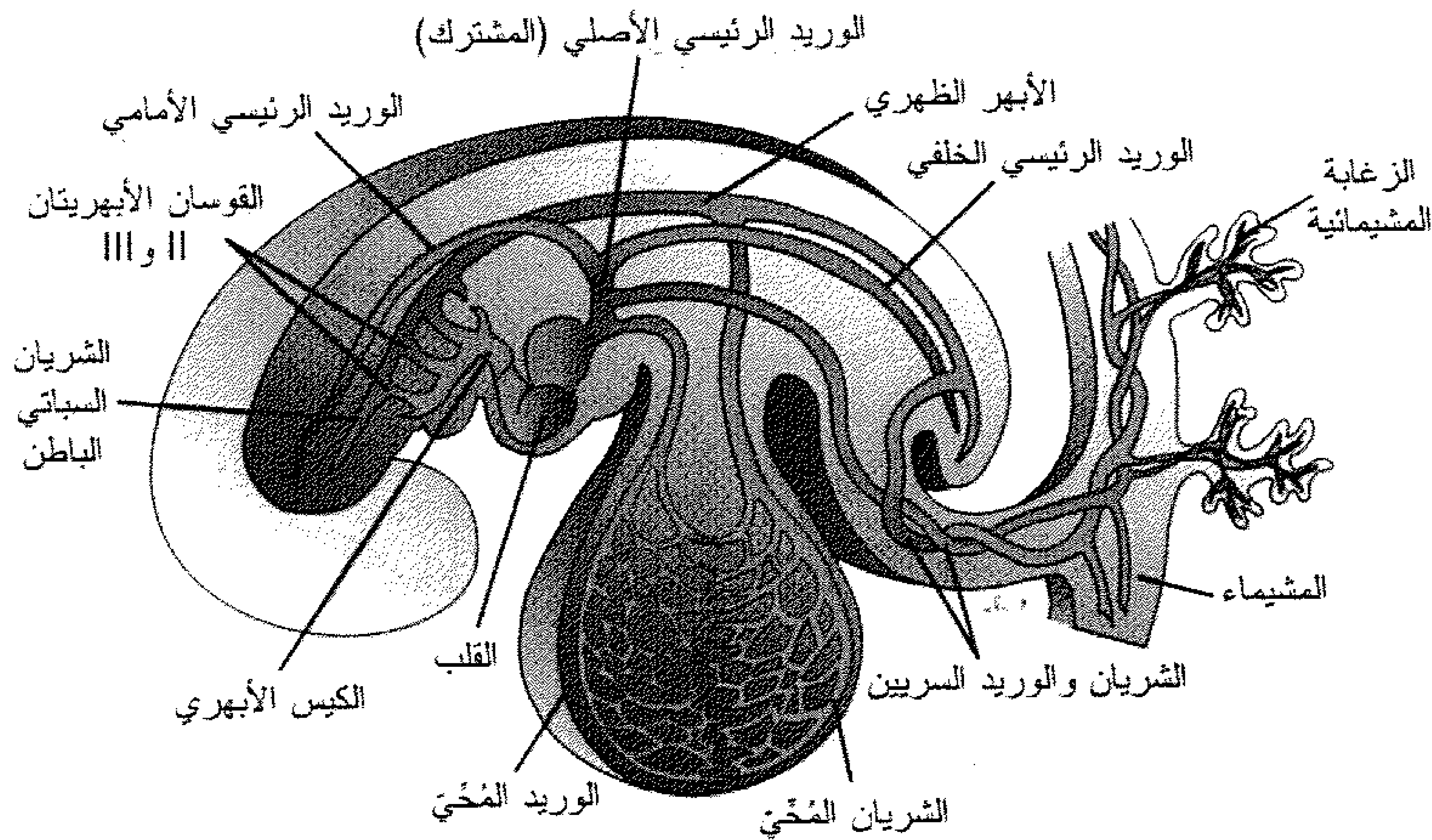
الشكل 32.11: آ. التضيق الصمامي الأبهري ب. الرتق الصمامي الأبهري، ويدل السهم في القوس الأبهري على اتجاه جريان الدم. وتُزود الشرايين التاجية بهذا التيار الراجع. لاحظ صغر حجم البطين الأيسر وضخامة البطين الأيمن.

تَكْوِينُ الجُمْلَةِ القَلْبِيَّةِ الناقِلَةِ

Formation of the Conducting System of the Heart

يتوضع **الناظم القلبـــي** في البداية في القسم الذنبـــي من الأنبوب القلبـــي الأيسر. وبعد ذلك يتولى الجيب الوريدي هذه الوظيفة ولما كان هذا الجيب يندمج مع الأذينة اليمنـــى فإن النسيج الناظم يتوضع قرب فتحة الوريد الأجوف العلوي. وهكذا تتكون **العقدة الجيبية الأذينية**.

تشتق **العقدة الأذينية البطينية والحزمة (حزمة هيس)** من مصدرين هما: (آ) خلايا في الجدار الأيسر من الجيب الوريدي. (ب) خلايا من القناة الأذينية البطينية. وحالما يندمج الجيب الوريدي بالأذينة اليمنى تتوضع هذه الخلايا في موضعها النهائي في قاعدة الحاجز بين الأذينتين.



الشكل 33.11: الشرايين الرئيسية داخل الجنين وخارجه (بالأحمر) والأوردة (بالأزرق) لجنين طوله 4مم. (في نهاية الأسبوع الرابع). تظهر الصورةُ الأوعية في الجانب الأيسر من الجنين فقط.

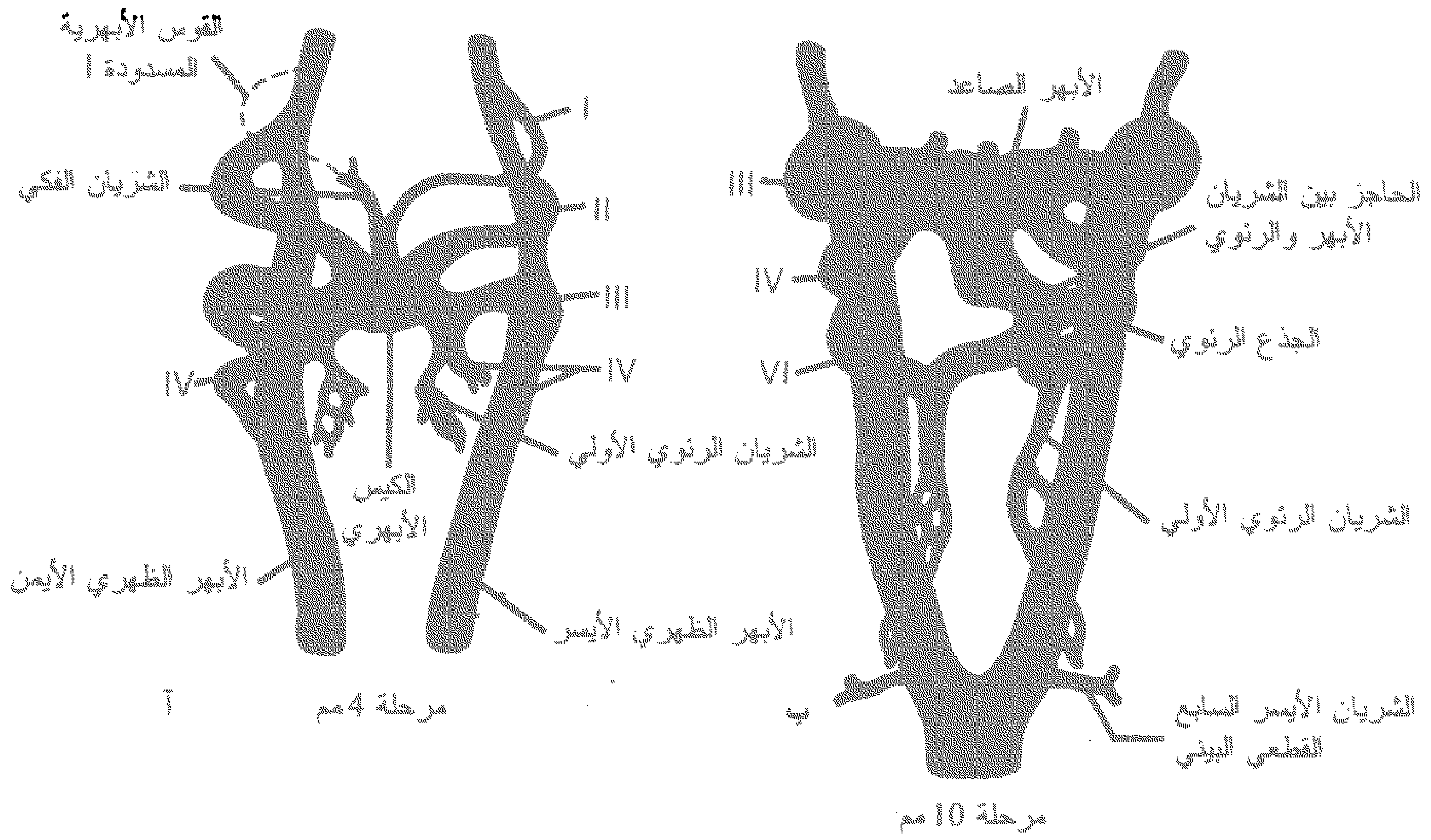
التطورُ الوعائيُّ Vascular Development

الجملةُ الشِّرْيانِيَّةُ ARTERIAL SYSTEM

الأقواسُ الأبهريَّةُ Aortic Arches

عندما تتكون الأقواس البلعومية، خلال الأسبوعين الخامس والسادس للتطور، فإنَّ كل قوس منها تتلقى أعصابها القحفية وشرايينها الخاصة بها (انظر الفصل 15). وتنشأ هذه الشرايين، أي **الأقواس الأبهرية**، من **الكيس الأبهري** وهو أقصى جزء من الجذع الشريانية (الشكل 8.11 و33.11)، وتكون الأقواس الأبهرية مُسَجَّاة في اللحمة المتوسطة للأقواس البلعومية وتنتهي في الأبهر الظهري الأيمن والأيسر. (في منطقة الأقواس تبقى الأوعية الأبهرية الظهرية زوجياً وتلتحم لتُكوِّن وعاء واحداً في المنطقة الذَّنَبِيَّة بالنسبة لهذه المنطقة). وتظهر

الأقواس البلعومية وأوعيتها وفق التتالي الرأسي الذنبـــي، ولذا لا توجد كلها في الوقت ذاته. ويسهم الكيس الأبهري بشعبة لكل قوس جديدة عندما تتشكل منشئاً ما مجموعه خمسة أزواج من الشرايين. (الزوج الخامس إما أنه لا يتشكل أو يتكون بصورة ناقصة ثم يضمحل. ولذا تعطى هذه الأقواس الخمسة الأرقام VI, IV, III, II, I، (انظر الشكل 34.11). ويصبح هذا النموذج الشريانـــي معدلاً أثناء التطور التالي، وتضمحل بعض الأوعية تماماً.

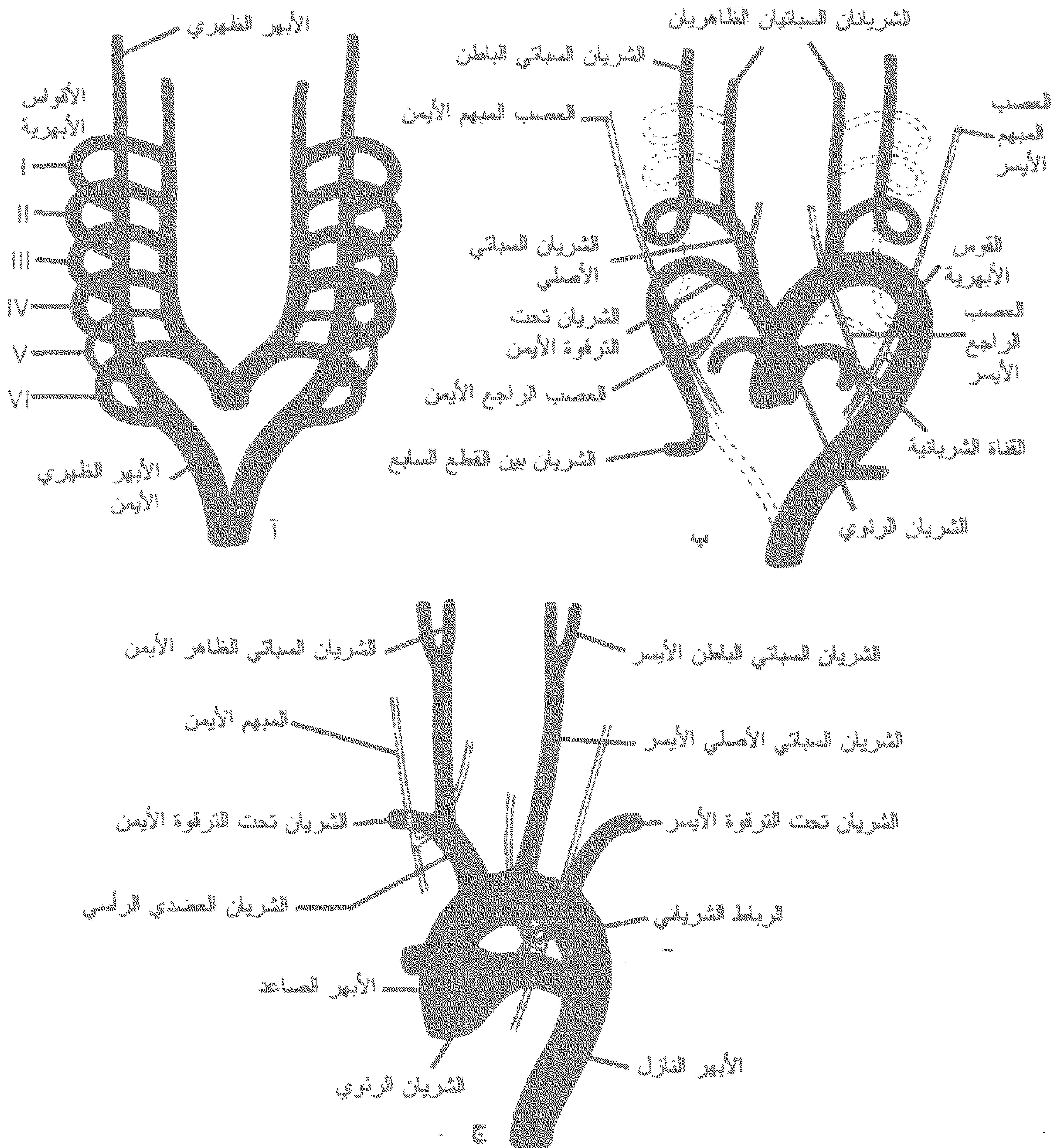


الشكل 34.11: آ. الأقواس الأبهرية في نهاية الأسبوع الرابع، وتنسد القوس الأولى قبل تشكل القوس السادسة. **ب**. جملة الأقواس الأبهرية في بداية الأسبوع السادس. لاحظ الحاجز الأبهري الرئوي والشرايين الرئوية الكبيرة.

إنَّ انقسام الجذع الشريانية بالحاجز الأبهري الرئوي يقسم قناة مخرج القلب إلى **الأبهر البطنـــي والشريان الرئوي**. وعندئذ يشكل الكيس الأبهري القرنين الأيمن والأيسر اللذين ينشأ عنهما فيما بعد **الشريان العضدي** الرأسي والقطعة الدانية من **القوس الأبهرية** على التوالي (الشكل 35.11ب وج).

يختفي معظم **القوس الأبهرية الأولى** في اليوم 27 (الشكل 34.11) مع أنه يبقى منها جزء صغير ليشكل **الشريان الفكي العلوي**. وعلى نحو مشابه تختفي **القوس الأبهرية الثانية**. وأما الأجزاء المتبقية من هذه القوس فهي **الشرايين اللامية والركابية**. وأما القوس الثالثة فهي

كبيرة وتكون الأقواس الرابعة والسادسة في طور الإنشاء. ومع أنَّ القوس السادسة لا تكتمل لكن الشريان الرئوي الأولي يكون موجوداً **كشعبة رئيسية كبيرة** (الشكل 34.11آ).



الشكل 35.11: آ. الأقواس الأبهرية والأبهران الظهريان قبل التحول إلى نموذج وعائي نهائي.ب. الأقواس الأبهرية والأبهران الظهريان بعد التحول (الخطوط المقطعة) والمكونات المسدودة. لاحظ القناة الشريانية النافذة وموضع الشريان بين القطع السابع على اليسار. ج. الشرايين الكبيرة لدى البالغ. قارن المسافة بين موضع منشأ الشريان السباتي الأصلي الأيسر والشريان تحت الترقوة الأيسر في **ب** و**ج**. بعد اختفاء القسم القاصي من القوس الأبهرية السادسة (القوس الخامسة لا تتشكل تماماً) يلتف العصب البلعومي الراجع الأيمن حول الشريان تحت الترقوة الأيمن بينما يبقى العصب الأيسر في مكانه ويلتف حول الرباط الشريانية.

تختفي القوسان الأولى والثانية في الجنين بعمر 29 يوماً (الشكل 34.11ب)، وتكون الأقواس الثالثة والرابعة والسادسة كبيرة وينقسم الكيس الجذعي الأبهري بحيث تصبح القوسان السادستان متماديتين بعد الآن مع الجذع الرئوي.

ومع تقدم النماء فإنَّ المجموعة القوسية الأبهرية تفقد شكلها التناظري الأصلي كما يظهر في (الشكل 35.11آ)، وتتوطد وفق النموذج المحدد في الشكل 35.11ب وج)، وقد يوضح هذا التمثيل التحول من الجملة الشريانية الجنينية إلى الجملة الشريانية عند البالغين، وتحدث خلال ذلك التبدلات التالية:

تشكل **القوس الأبهرية الثالثة** الشريان السباتـــي الأصلي والجزء الأول من الشريان السباتـــي الباطن. وأما الجزء الباقي من السباتـــي الباطن فيتكون من الجزء القحفي للأبهر الظهري. وينشأ الشريان السباتـــي الظاهر كشَطْء (sprout) من القوس الأبهرية الثالثة.

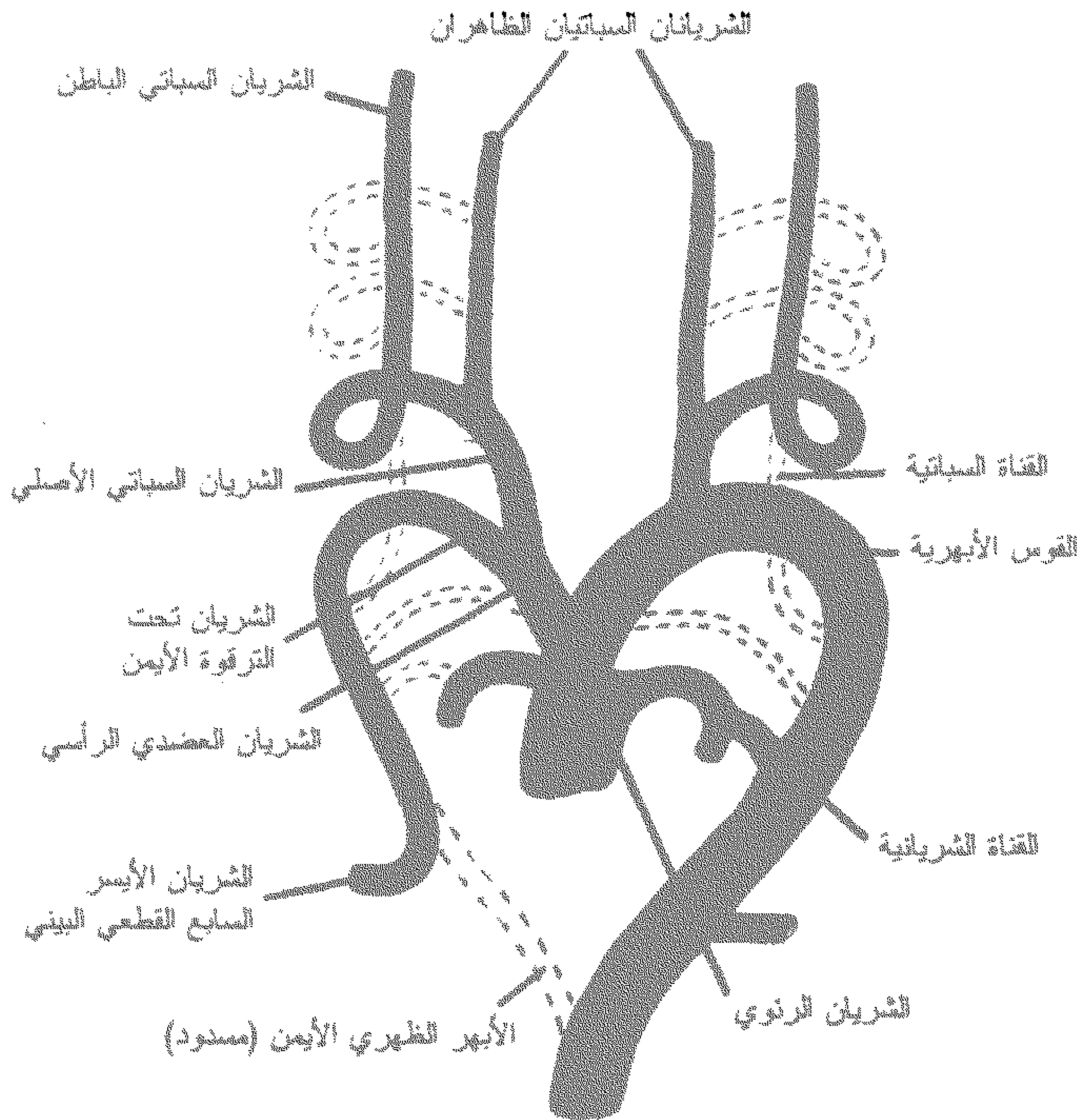
توجد **القوس الأبهرية الرابعة** على الجانبين ولكن يختلف مصيرها النهائي في الجانب الأيسر عنه في الجانب الأيمن. ففي الجانب الأيسر يشكل جزءاً من القوس الأبهرية فيما بين الشريان السباتـــي الأصلي الأيسر والشريان تحت الترقوة الأيسر. وأما في اليمين فيشكل معظم القطع الدانية من الشريان تحت الترقوة الأيمن. وأما الأجزاء القاصية منه فتتشكل من جزء من الأبهر الظهري الأيمن والشريان بين القطع السابع (الشكل 35.11ب).

وأما **القوس الأبهرية الخامسة فقد** لا تتشكل أبداً أو تتشكل بشكل ناقص ثم تضمحل.

وتعرف القوس الأبهرية السادسة أيضاً باسم **القوس الرئوية** فتعطي شعباً هامة تنمو باتجاه البرعم الرئوي (الشكل 34.11ب). وفي الجانب الأيمن يصبح الجزء الدانـــي القطعة الدانية من الشريان الرئوي الأيمن. وأما الجزء القاصي من هذه القوس فيفقد اتصاله مع الأبهر الظهري ويختفي. وأما في الجانب الأيسر فيبقى الجزء الدانـــي أثناء الحياة الجنينية **كقناة شريانية**.

وهناك عدد من التبدلات الأخرى تحدث متماشية مع تبدلات مجموعة القوس الأبهرية وهي: (آ) تنسد منطقة الأبهر الظهري بين مدخل القوسين الثالثة والرابعة والتـــي تعرف باسم **القناة السباتية** (الشكل 36.11). (ب) يختفي الأبهر الظهري الأيمن فيما بين منشأ الشريان بين القطع السابع ومكان الوصل مع الأبهر الظهري الأيسر (الشكل 36.11). (ج)

إنَّ الانثناء الرأسي ونمو الدماغ الأمامي وتطاول العنق يدفع القلب إلى الجوف الصدري. وهكذا تتطاول الشرايين السباتية والعضدية الرأسية على نحو واضح ومهم (الشكل 35.11ج). وكنتيجة هامة لهذا التحول الرأسي فإنَّ الشريان تحت الترقوة الأيسر يتثبت في المنطقة القاصية مع برعم الذراع وتتحوّل نقطة منشئه في الأبهر على مستوى الشريان بين القطع السابع (الشكل 35.11ب) إلى نقطة بمستوى أعلى على نحو متزايد حتـــى يصبح قريباً من منشأ الشريان السباتـــي الأصلي الأيسر (الشكل 35.11ج). (د) يختلف مسار العصبين الحنجريين الراجعين بين الجهتين اليمنـــى واليسرى نتيجة التحول الذنبـــي للقلب واختفاء المواضع المختلفة من الأقواس الأبهرية. إذ يتفرع في البدء العصبان من العصب المبهم ويعصبان القوسين البلعوميتين السادستين. وعندما ينـــزل القلب فإنهما تلتفان حول القوسين الأبهريتين ثم يصعدان مرة أخرى إلى الحنجرة وهذا ما يفسر مسارهما الراجع. وفي اليمين عندما يختفي القسم الدانـــي من القوس الأبهرية السادسة والقوس الأبهرية الخامسة يتحرك العصب الحنجري



الشكل 36.11: التبدلات في جهاز القوس الأبهرية الأصلي

الراجع نحو الأعلى ملتفاً حول الشريان تحت الترقوة الأيمن. وأما في الجهة اليسرى فإنّ العصب لا يتحرك للأعلى إذ إنّ القسم القاصي من القوس السادسة يبقى موجوداً كقناة شريانية والذي يكوِّن فيما بعد **الرباط الشرياني** (الشكل 35.11).

الشرايينُ المُحِّيّة والسُّرِّيَّةُ Vitelline and Umbilical Arteries

الشرايين المُحِّيّة في البدء هي عدد من الشرايين المزدوجة التي تزود الكيس المُحِّيّ (الشكل 33.11)، ثم تلتحم تدريجياً لتكون شرايين المساريق الظهرية للمعى. وتتمثل عند البالغ بالشرايين الحَشَوِيّة والمساريقي العلوي والمساريقي السفلي. وتغذي هذه الشرايين مشتقات المعى الأمامي والمتوسط والخلفي على التتالي.

تنشأ الشرايين السرية مزدوجة في البدء كشعب بطنية من الأبهر الظهري ويكون مساقها نحو المشيمة بترابط صميمي مع السِّقاء (الشكل 33.11). ومهما يكن يكتسب كل شريان أثناء الأسبوع الرابع ، اتصالاً ثانوياً مع الشعب الظهرية الأبهرية. وتبقى بعد الولادة الأجزاء الدانية من الشرايين السرية كشريان حرقفي باطن ومثاني علوي. وأما الأجزاء القاصية فتنسد لتشكيل الأربطة السرية الناصفة.

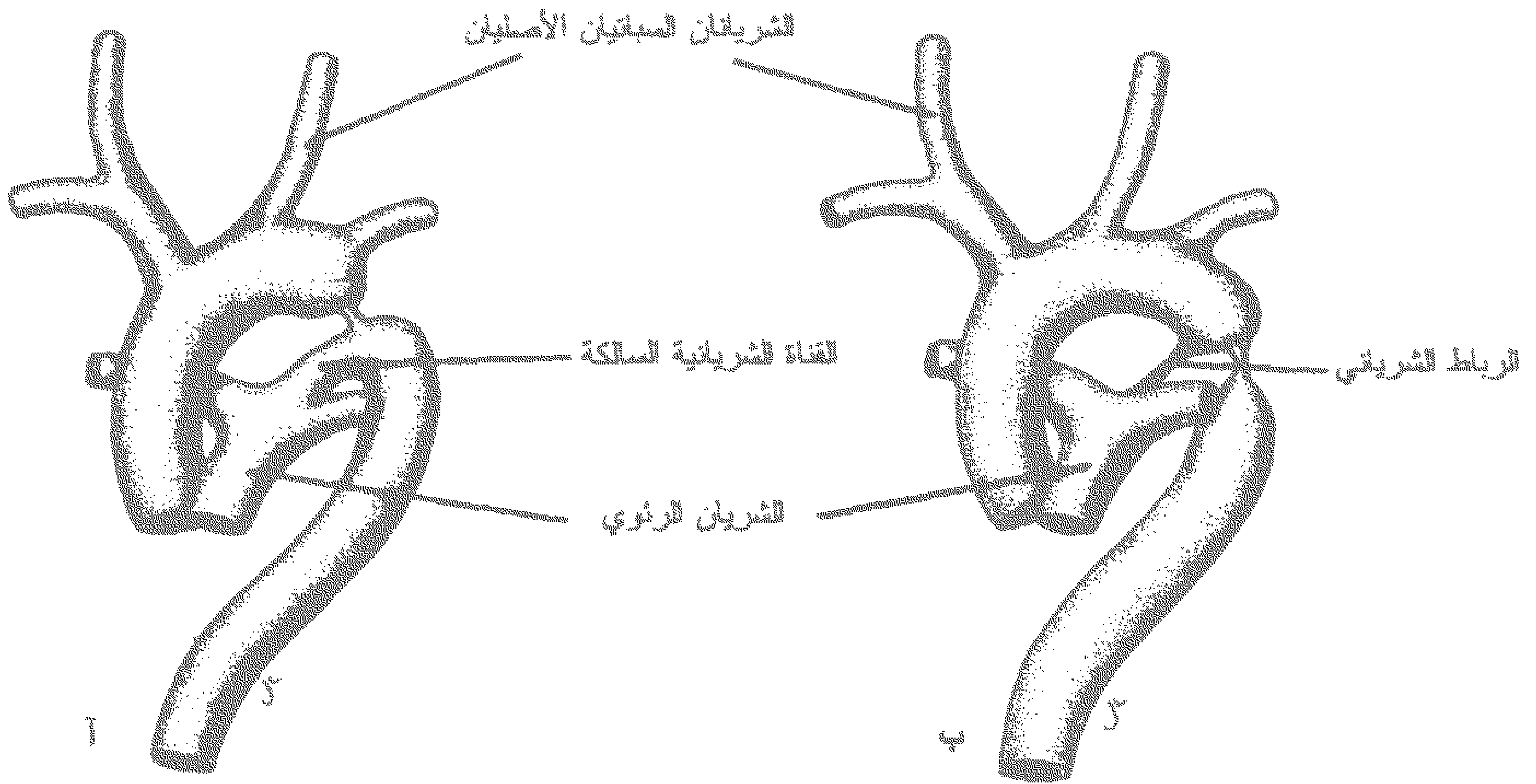
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوبُ الجملة الشِّرْيانيَّة Arterial System Defects

تنغلق القناة الشريانية وظيفياً في الظروف الطبيعية نتيجة انقباض جدارها العضلي خلال وقت قصير بعد الولادة لتكوِّن الرباط الشرياني، وأما الانغلاق التشريحي بتكاثر الطبقة الباطنة فيستغرق بين 1-3 أشهر. إنّ **القناة الشريانية النافذة (المفتوحة)** هي أحد أكثر الشذوذات حدوثاً بالنسبة للأوعية الكبيرة (10000/8) ولا سيما عند الأطفال المبتسرين، وقد يكون إما شذوذاً معزولاً أو قد يترافق مع عيوب قلبية أخرى (الشكلان 29.11آ، 31.11). ويمكن على نحو خاص للعيوب التي تشكل فروقاً كبيرة بين ضغطي الأبهر والرئوي أن تسبب زيادة جريان الدم عبر القناة فتمنع انغلاقها.

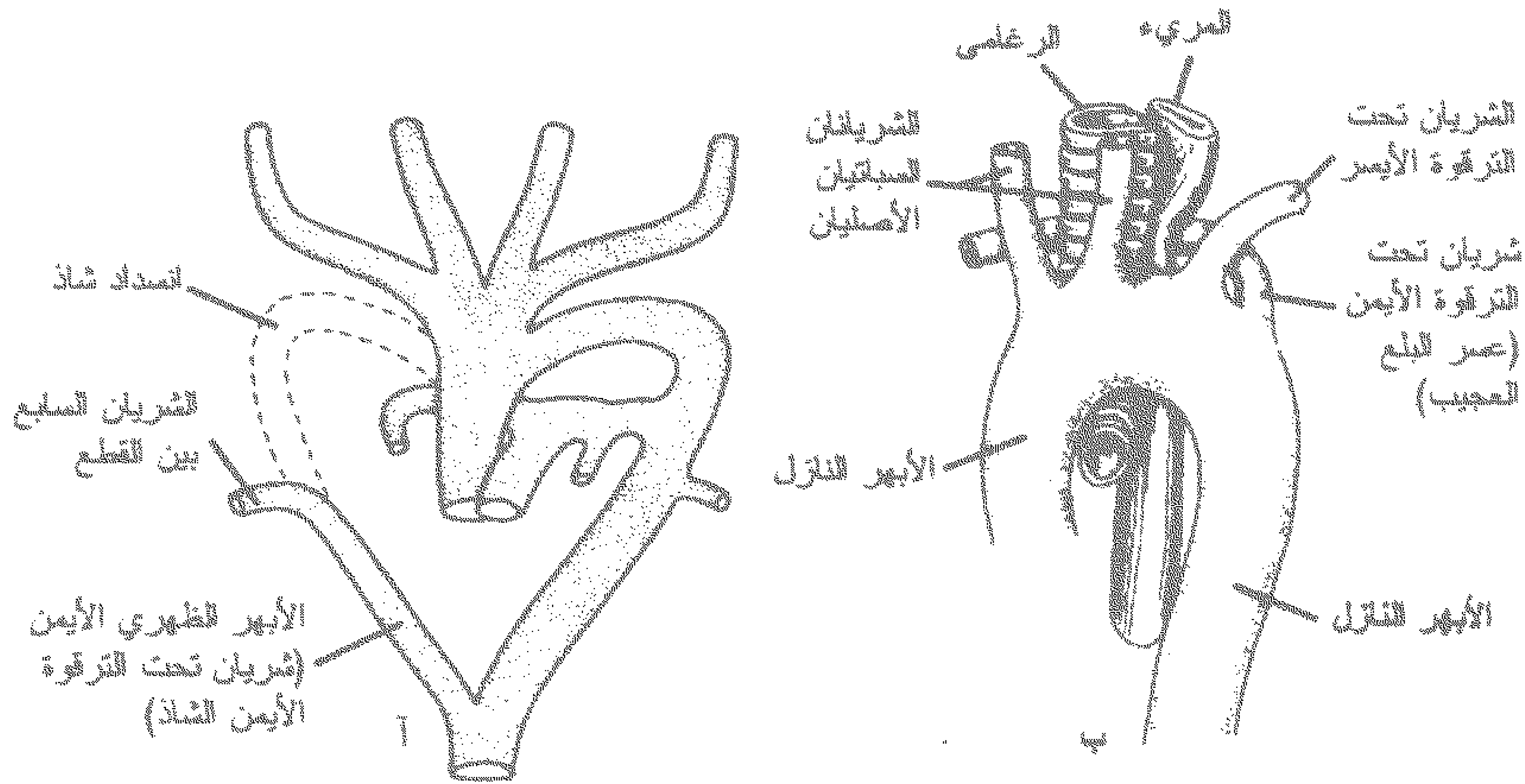
في **تضيق الأبهر** (الشكل 37.11آ وب) الذي يحدث بنسبة 10000/3.2 ولادة، تتضيق كثيراً لمعة المنطقة تحت منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر. ولما كان الانكماش يمكن أن

يحدث فوق مستوى مدخل القناة الشريانية أو تحتها فيمكن أن نجد نمطين من التضيق: قبل القناة أو بعد القناة. وإنَّ سبب التضيق يرجع مبدئياً إلى شذوذ الطبقة المتوسطة من الأبهر يتلوه تكاثر الطبقة الباطنة. وفي حالة نمط التضيق قبل القناة الشريانية تكون القناة موجودة، بينما تنسد عادة في النمط بعد القناة وهو الشكل الأشيع. ويتوطد في هذه الحالة الأخيرة الدوران الجانبي بين الأجزاء الدانية والقاصية من الأبهر بوساطة شرايين وربية كبيرة وشرايين صدرية باطنة (داخلية). وبهذا الشكل تتزود الأجزاء السفلية من الجسم بالدم.



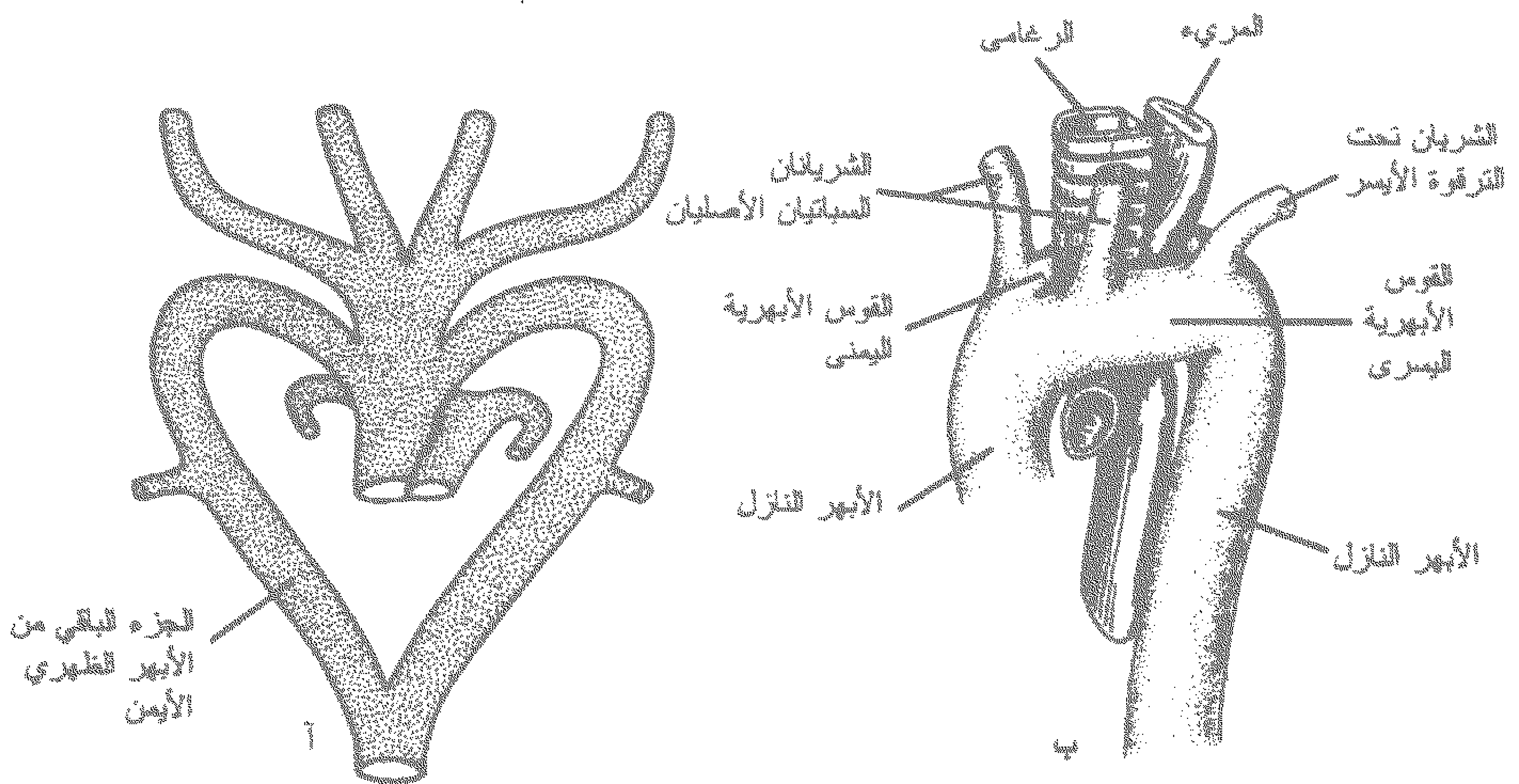
الشكل 37.11: تضيق الأبهر، آ. النمط قبل القناة الشريانية **ب**. النمط بعد القناة الشريانية. يتغذى الجزء السفلي من الجسم بالشرايين الوربية الكبيرة المتضخمة والشرايين الصدرية الداخلية.

يحدث المنشأ الشاذ للشريان تحت الترقوة الأيمن (الشكل 38.11آ وب) عندما يتشكل الشريان من القسم القاصي **للأبهر الظهري الأيمن** والشريان **بين القطع السابع**. وينسد كل من القوس الأبهرية اليمنى والجزء الداني من الأبهر الظهري الأيمن. ومع تقاصر الأبهر فيما بين الشريانين السباتي الأصلي الأيسر وتحت الترقوة الأيسر فإنَّ المنشأ الشاذ للشريان تحت الترقوة الأيمن يتوضع تماماً تحت مخرج الشريان تحت الترقوة الأيسر. ولما كان جذعه مشتقاً من الأبهر الظهري الأيمن فيجب أن يعبر الخط المتوسط خلف المريء ليصل إلى الذراع اليمنى. ولا يسبب هذا التوضع عادة مشاكل في البلع أو التنفس لأنه لا يحدث ضغطاً شديداً على المريء ولا على الرغامى.



الشكل 38.11: المنشأ الشاذ للشريان تحت الترقوة الأيمن. آ. انسداد القوس الأبهرية الرابعة اليمنى والجزء الداني من الأبهر الظهري الأيمن مع بقاء الجزء القاصي من الأبهر الظهري الأيمن. **ب**. يجتاز الشريان تحت الترقوة الأيمن الشاذ الخط المتوسط خلف المريء وقد يضغطه.

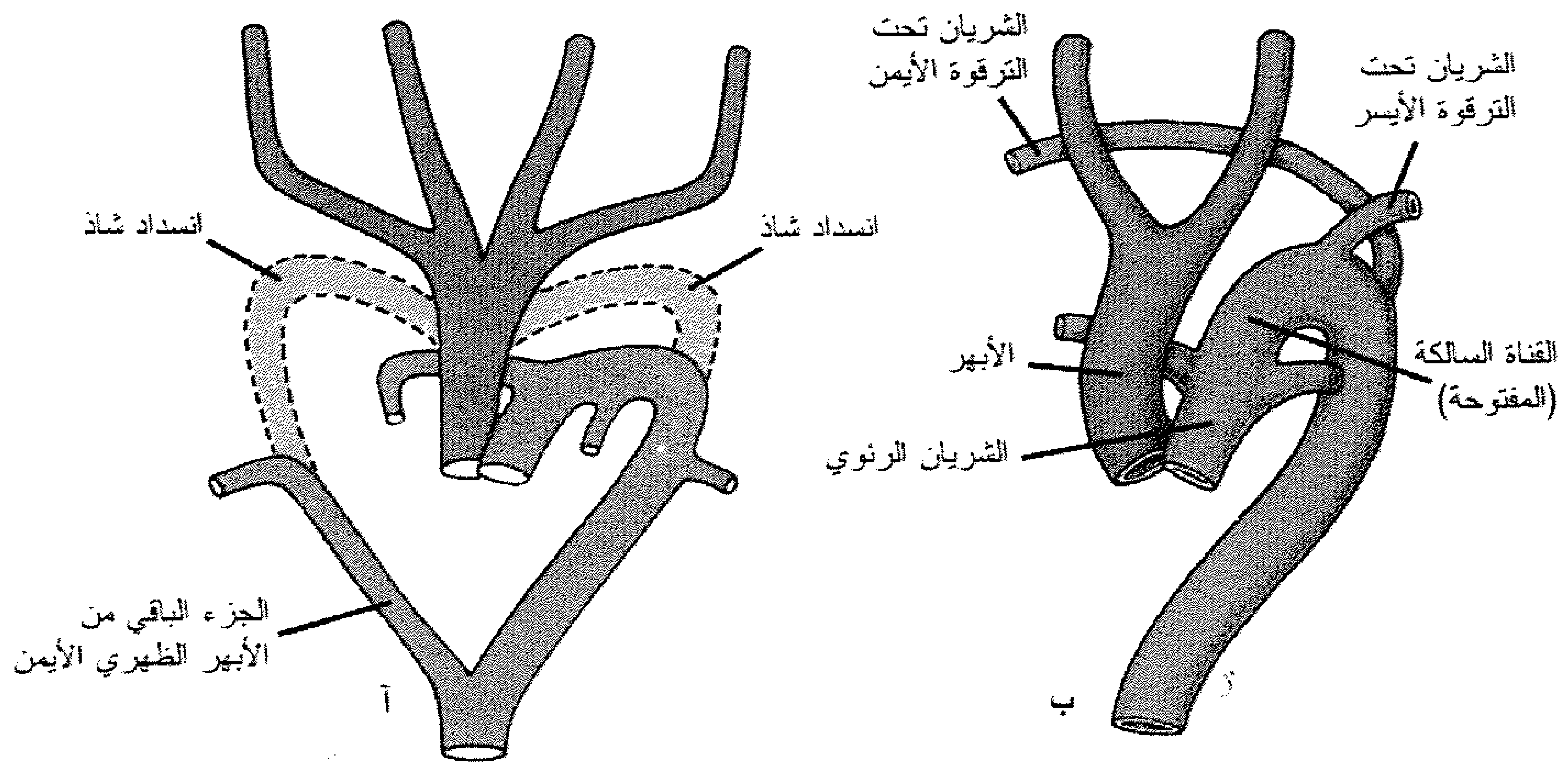
ومع وجود **قوس أبهرية مضاعفة** يوجد الأبهر الظهري الأيمن بين منشأ الشريان بين القطع السابع وموصله مع الأبهر الظهري الأيسر (الشكل 39.11)، فتحيط حلقة وعائية بالرغامى والمريء وتضغط عموماً على هذه التراكيب مسببة صعوبة في التنفس والبلع.



الشكل 39.11: القوس الأبهرية المضاعفة. آ. بقاء الجزء القاصي من الأبهر الظهري الأيمن. **ب**. تشكل القوس الأبهرية المضاعفة حلقة وعائية حول الرغامى والمريء.

يحدث في **القوس الأبهرية اليمنـــى** انسداد في القوس الرابعة اليسرى والأبهر الظهري الأيسر ويستعاض محلها بالأوعية المناظرة لها في الجهة اليمنـــى. وعندما يتوضع الرباط الشريانـــي على الجانب الأيسر أحياناً ويمر خلف المريء فإنه قد يسبب مشاكل وشكاوى تتعلق بالبلع.

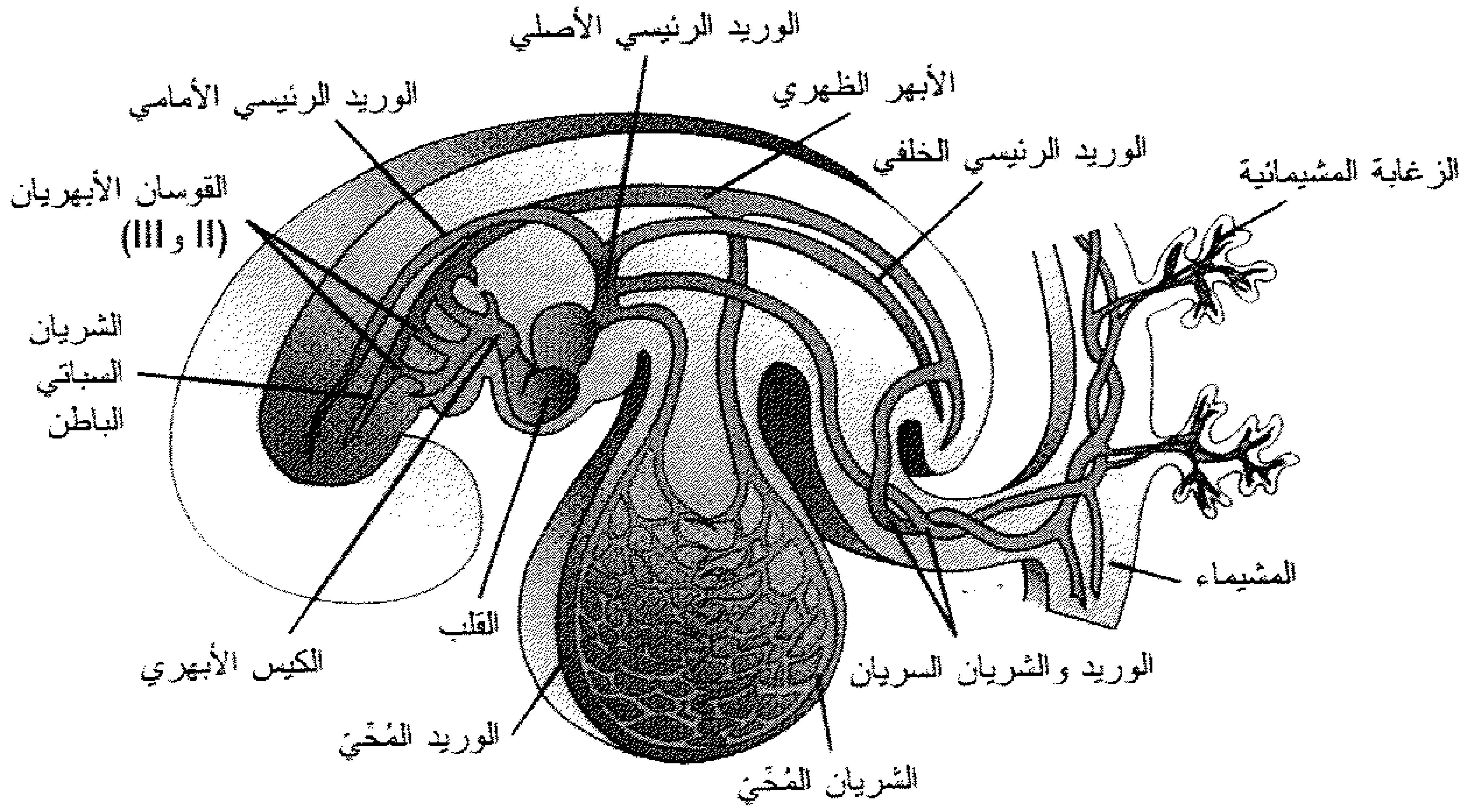
تنجم **القوس الأبهرية المتقطعة** نتيجة انسداد القوس الأبهرية الرابعة في الجانب الأيسر (الشكل 40.11آ وب) وكثيراً ما يترافق مع منشأ شاذ للشريان تحت الترقوة الأيمن. وتبقى القناة الشريانية مفتوحة ويتزود الأبهر النازل والشريانان تحت الترقوة بدم ناقص الأكسجة. أمّا الجذع الأبهري فهو الذي يزود الشريانين السباتيين الأصليين بالدم.



الشكل 40.11: آ. انسداد القوس الأبهرية الرابعة على اليمين واليسار وبقاء الجزء القاصي من الأبهر الظهري الأيمن. **ب**. حالة من القوس الأبهرية المتقطعة. يزود الأبهر الرأس، والشريان الرئوي بطريق القناة الشريانية إلى سائر أنحاء الجسم.

الجملةُ الوريديةُ VENOUS SYSTEM

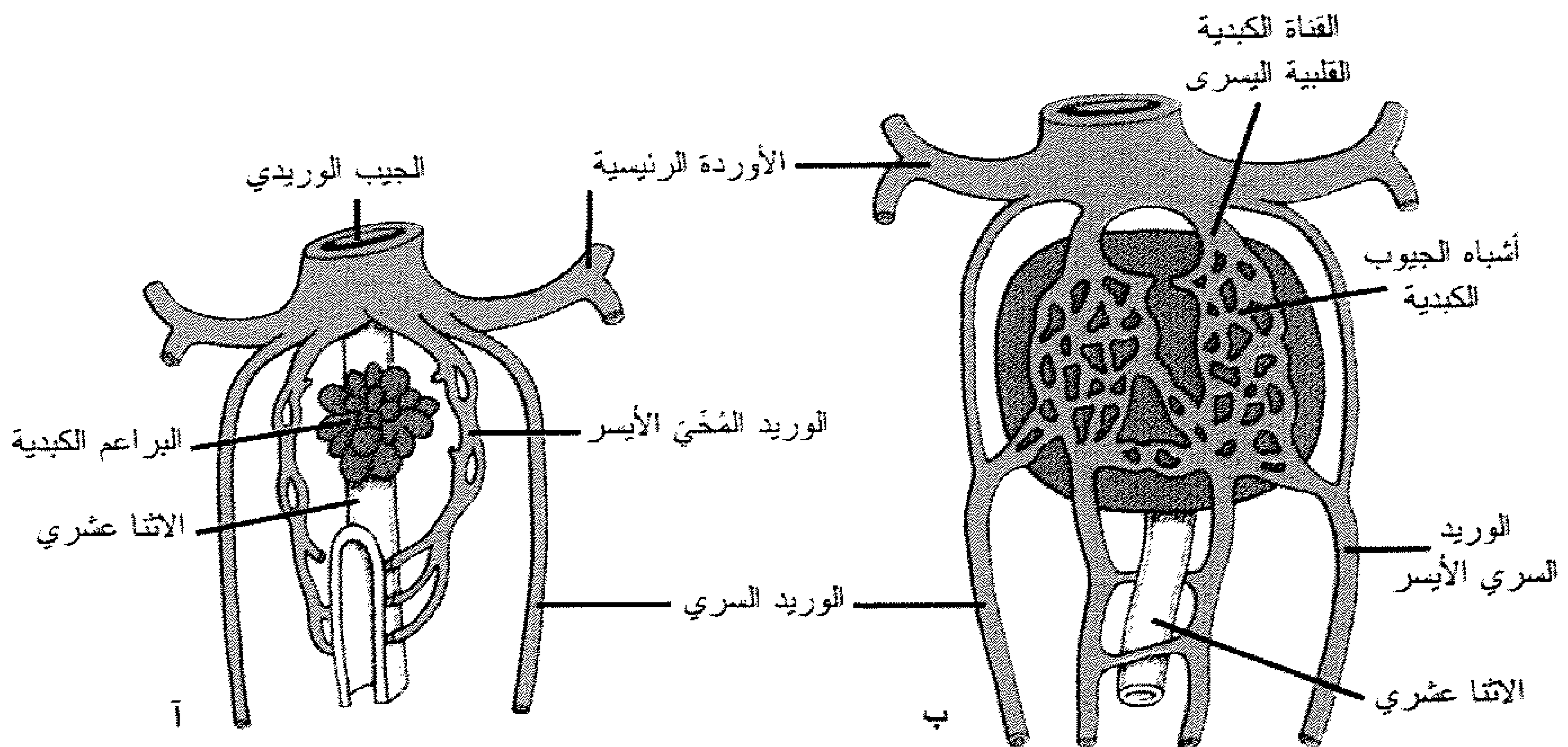
يمكن تمييز ثلاثة أزواج من الأوردة الرئيسية في الأسبوع الخامس وهي: (آ) **الوريدان المُحِّيّان** أو الوريدان السُرِّيّان المساريقيان اللذان يحملان الدم من الكيس المُحِّيّ إلى الجيوب الوريدية. (ب) **الوريدان السريان**، وينشآن من الزغابات المشيمية لحمل الدم المؤكسج إلى الجنين. (ج) **والوريدان الرئيسيان** اللذان ينـــزحان الدم من الجنين بصفة خاصة (الشكل 41.11).



الشكل: 41.11: المكونات الرئيسية في الجملتين الشريانية والوريدية لدى جنين بطول 4 مم (في نهاية الأسبوع الرابع).

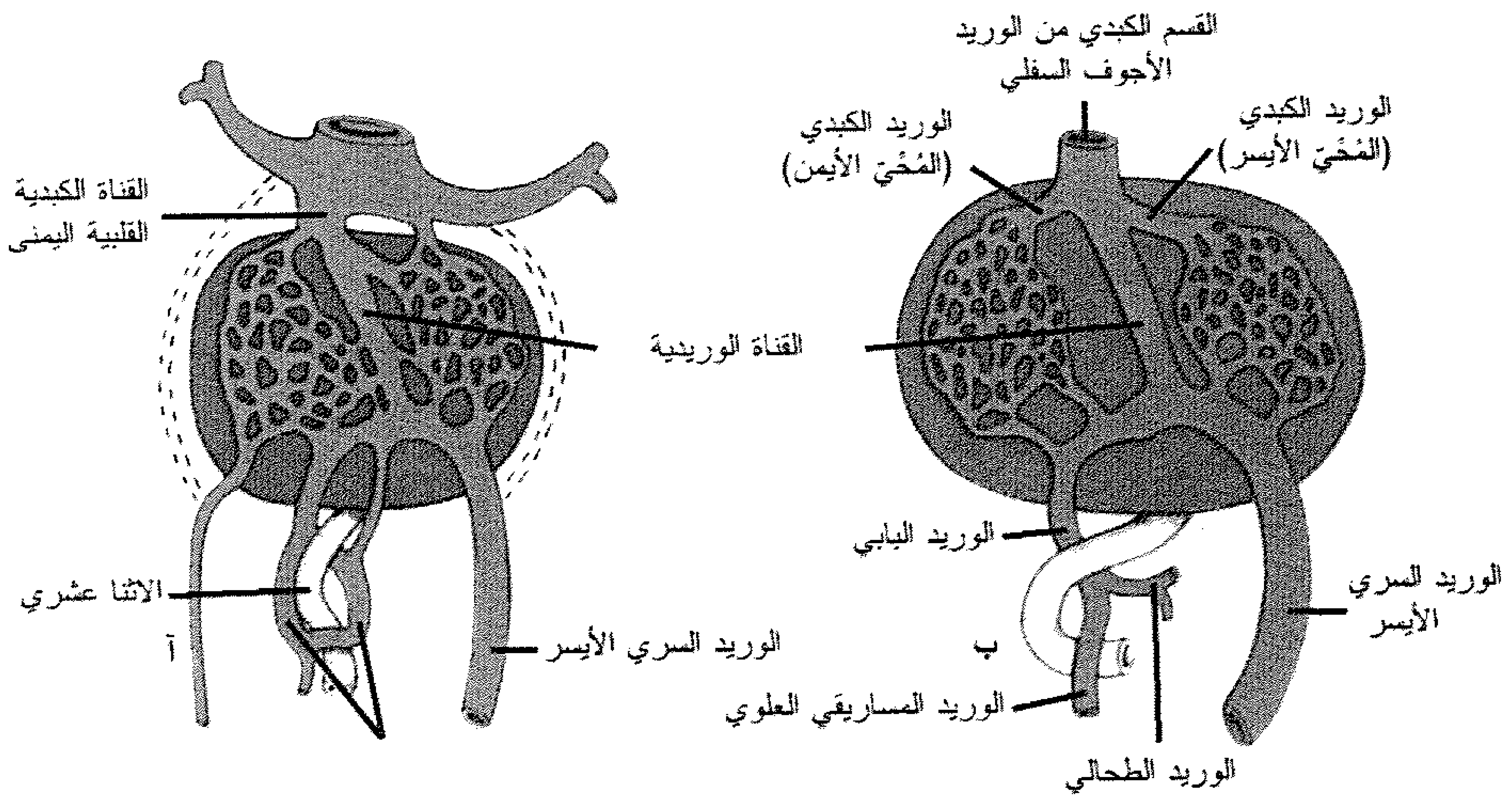
الأوردةُ المُحِّيّةُ Vitelline Veins

تشكل الأوردة المُحِّيّة ضفيرة حول الاثنا عشري قبل دخولها إلى الجيب الوريدي وتمر عبر الحاجز المستعرض. وتنمو الحبال الكبدية إلى داخل الحاجز قاطعة مساق الأوردة وتتشكل الشبكة الوعائية الواسعة مكونة **الجيوب الكبدية** (الشكل 42.11).



الشكل 42.11: تطور الأوردة المُحِّيّة والسرية أثناء الأسبوع الرابع (آ) والأسبوع الخامس (**ب**). لاحظ الضفيرة حول الاثنا عشري، وتشكل أشباه الجيوب الوريدية الكبدية، وبدء التحول من اليسار إلى اليمين بين الأوردة المُحِّيّة.

ومع تراجع القرن الجيبـــي الأيسر فإنَّ الدم من الجانب الأيسر للكبد يتحوّل باتجاه اليمين مسبباً تضخم الوريد المُحِّيّ الأيمن (القناة الكبدية القلبية اليمنـــى). وأخيراً تشكل القناة الكبدية القلبية اليمنـــى الجزء الكبدي القلبـــي من **الوريد الأجوف السفلي**. ويختفي الجزء الدانـــي من الوريد المُحِّيّ الأيسر (الشكل 43.11آ وب). وتتطور شبكة التفاغرات حول الاثنا عشري إلى وعاء مفرد هو **الوريد البابـــي** (الشكل 43.11ب). ويشتق **الوريد المساريقي العلوي** الذي ينـــزح الدم من العروة المعوية الأولية، من **الوريد المُحِّيّ الأيمن**. ويختفي أيضاً الجزء القاصي من الوريد المُحِّيّ (الشكل 43.11آ وب).



الشكل 43.11: تطور الأوردة المُحِّيّة والسرية أثناء الشهر الثانـــي (A) والثالث (B). لاحظ تشكل القناة الوريدية، والوريد البابـــي، والجزء الكبدي من الوريد الأجوف السفلي. تدخل الأوردة الطحالية والمساريقية العلوية الوريد البابـــي.

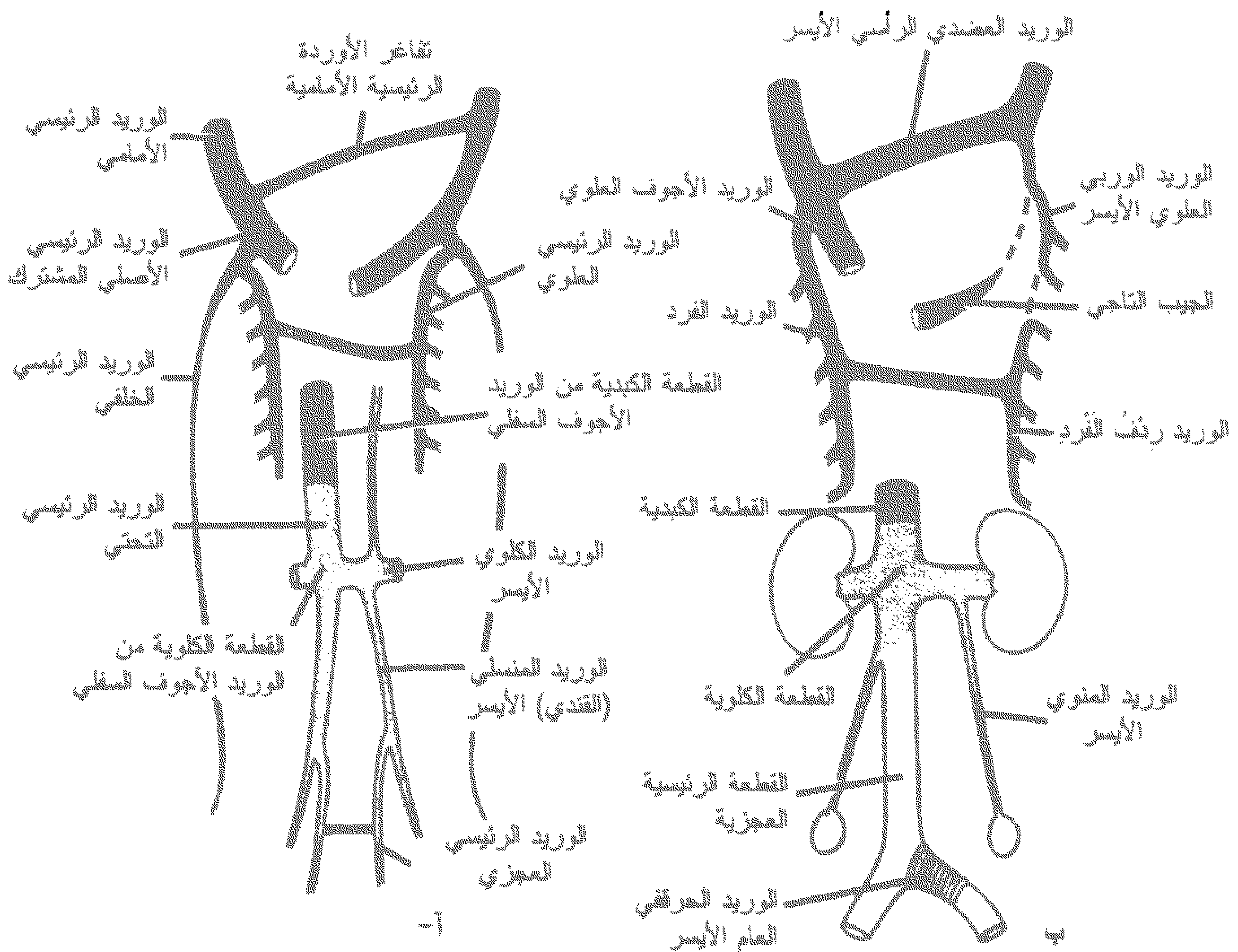
الأوردةُ السُّرِّيَّةُ Umbilical Veins

تمر الأوردة السرية في البدء في جانبـــي الكبد لكن يتصل بعضها بأشباه الجيوب الكبدية (الشكل 42.11آ وب). ويختفي الجزء الدانـــي من كلا الوريدين السريين والباقي من الوريد السري الأيمن، ولذلك يبقى الوريد السري الأيسر هو الوحيد الذي يحمل الدم من المشيمة إلى الكبد (الشكل 43.11). ومع زيادة الدوران المشيمي يتشكل اتصال مباشر بين الوريد السري الأيسر والقناة الكبدية القلبية اليمنـــى، وهي **القناة الوريدية** (الشكل 43.11آ وب)،

ويتجنب (يتحاوز) هذا الوعاء الضفيرة شبه الجيبية الكبدية. ويحدث انسداد بعد الولادة في الوريد السري الأيسر والقناة الوريدية، ولذا يتشكل **الرباط الكبدي المدور والرباط الوريدي** على التوالي.

الأوردةُ الرئيسيَّةُ Cardinal Veins

تشكل الأوردة الرئيسية جهاز النـــزح الوريدي من الجنين في البداية، ويتألف هذا الجهاز من **الوريدين الرئيسيين الأماميين** اللذين ينـــزحان الجزء الرأسي من الجنين. ومن **الوريدين الرئيسيين الخلفيين** اللذين ينـــزحان الباقي من الجنين. ويتحد الوريدان الأمامي والخلفي قبل دخول القرن الجيبـــي فيشكلان **الوريدين الرئيسيين المشتركين.** تشكل الأوردة الرئيسية جهازاً متناظراً وخلال الأسبوع الرابع (الشكل 44.11آ).



الشكل 44.11: نماء الوريد الأجوف السفلي والوريد الفرد والوريد الأجوف العلوي. آ. الأسبوع السابع، يقع التفاغر بين الأوردة الرئيسية العلوية والسفلية والعجزية والأمامية. **ب**. تبدي الجملة الوريدية عند الولادة المكونات الثلاثة للوريد الأجوف السفلي.

ويتشكل عدد من الأوردة الإضافية في الفترة بين الأسبوع الخامس إلى السابع وهي: (آ) **الأوردة الرئيسية** التحتية التي تنزح رئيسياً من الكليتين. (ب) **الأوردة الرئيسية العجزية** التي تنزح الأطراف السفلية. (ج) **الأوردة الرئيسية العلوية** التي تنزح جدران الجسم بطريق الأوردة الوربية متضمنة وظائف الأوردة الرئيسية الخلفية. (الشكل 44.11).

يتميز تكوين الجملة الوريدية الأجوفية بظهور تفاغرات بين جهتي اليسار واليمين وبهذه الطريقة يعبر الدم عبر قناة من اليسار لليمين.

يحدث التفاغر بين **الأوردة الرئيسية الأمامية إلى الوريد العضدي الرأسي الأيسر** (الشكل 44.11آ وب)، وعندئذ يعبر معظم الدم الوارد من الجانب الأيسر للرأس وأعلى الطرف العلوي الأيسر إلى الجانب الأيمن عبر القناة. ويتراجع الجزء الانتهائي من الوريد الرئيسي الخلفي الأيسر الذي يدخل إلى الوريد العضدي الرأسي الأيسر، إلى وعاء صغير هو **الوريد الوربي العلوي الأيسر** (الشكل 44.11ب). ويتلقى هذا الوريد الدم من الوربين الثالث والرابع. ويتكون **الوريد الأجوف العلوي** من الوريد الرئيسي العام الأيمن ومن الجزء الداني من الوريد الرئيسي الأمامي الأيمن.

يكون التفاغر بين **الوريدين الرئيسيين التحتيين الوريد الكلوي الأيسر**. وعندما يتوطد هذا الاتصال يختفي الوريد الرئيسي التحتي الأيسر. ويبقى جزؤه القاصي الأيسر **كوريد منسلي أيسر**. ومن هنا يصبح الوريد الرئيسي التحتي الأيمن قناة النزح الرئيسية وتتطور إلى **القطعة الكلوية من الوريد الأجوف السفلي** (الشكل 44.11ب).

يكون التفاغرُ بين **الأوردة الرئيسية العجزية اليسرى الوريدَ الحرقفي (الأصلي) الأيسر** (الشكل 44.11ب). ويصبح الوريد الرئيسي العجزي الأيمن القطعة الرئيسية العجزية من الوريد الأجوف السفلي. وعندما تتصل القطعة الكلوية من الوريد الأجوف السفلي مع القطعة الكبدية التي تشتق من الوريد المُحِّيّ الأيمن فإنَّ الوريد الأجوف السفلي يكون قد اكتمل باشتماله على القطع الكبدية والكلوية والرئيسية العجزية.

تؤدي الأوردة الرئيسية العلوية دوراً كبيراً في نزح جدار الجسم مع انسداد الجزء الرئيسي من الأوردة الرئيسية الخلفية، فتتفرغ الأوردة الوربية اليمنى من الرابع حتى الحادي عشر

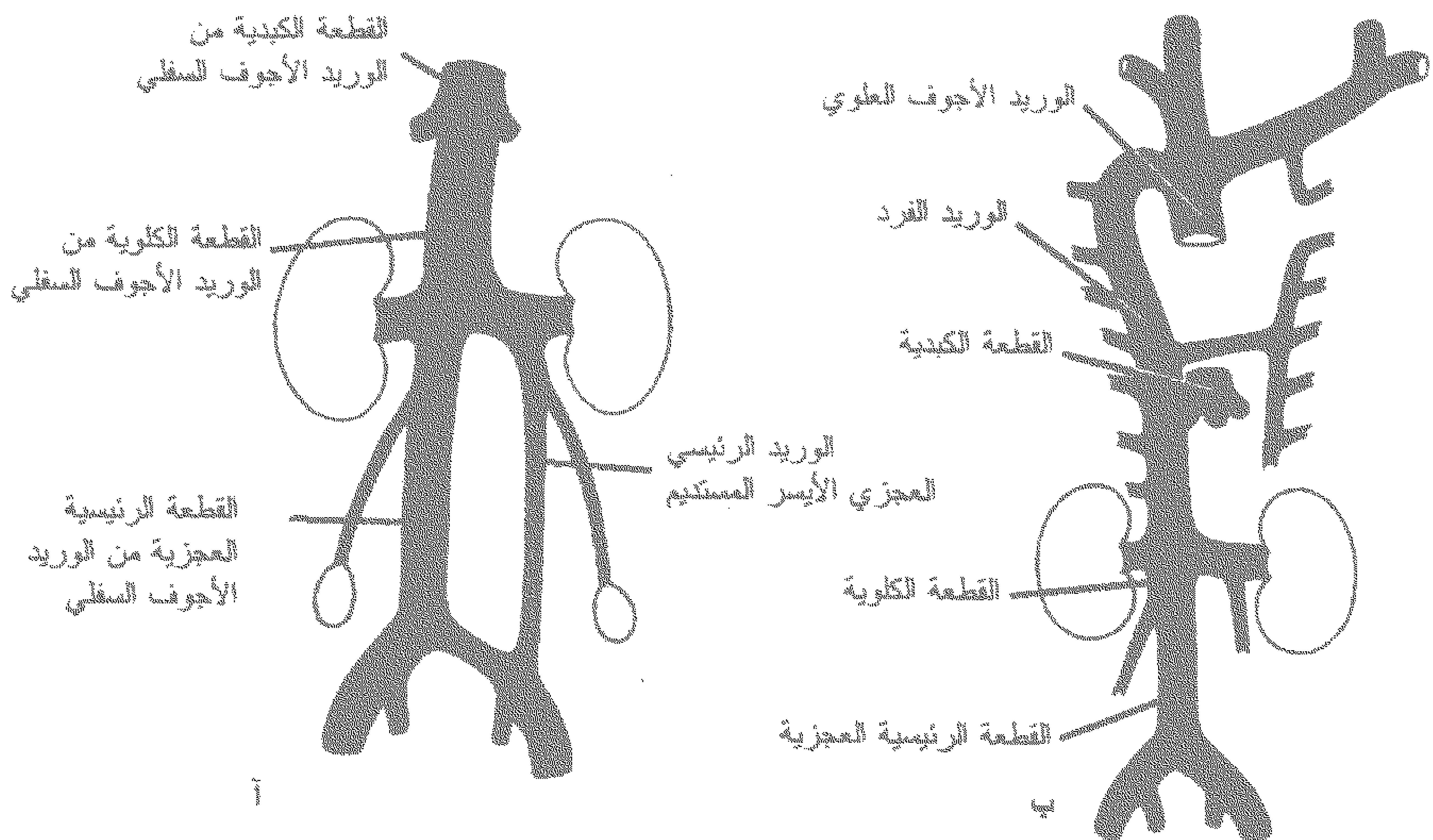
في الوريد الرئيسي العلوي الأيمن ، والذي يشكل مع جزء من الوريد الرئيسي الخلفي الوريد الفرد (الشكل 44.11). وأما في الجهة اليسرى فتدخل الأوردة الوربية من الرابع حتى السابع إلى الوريد الرئيسي العلوي الأيسر، وعندئذ يعرف الوريد الرئيسي العلوي الأيسر **بالوريد ردف الفرد** والذي ينفرغ في الوريد الفرد (الشكل B 44.11).

علاقات سريريَّة CLINICAL CORRELSTES

عيوبُ الجُمْلَةِ الوريديَّة Venous System Defects

يفسِّر التطور المعقد في تكوين الوريد الأجوف الحقيقة بأنَّ انحرافات هذا التكوين عن النموذج الطبيعي أمر شائع.

يحدث **الوريد الأجوف السفلي المضاعف** عندما يفشل الوريد الرئيسي العجزي الأيسر في إنهاء اتصاله مع الوريد الرئيسي التحتـي الأيسر (الشكل 45.11آ). وقد يوجد الوريد الحرقفي الأصلي الأيسر أو لا يوجد ولكن يبقى الوريد المنسلي الأيسر كما في الحالات الطبيعية.

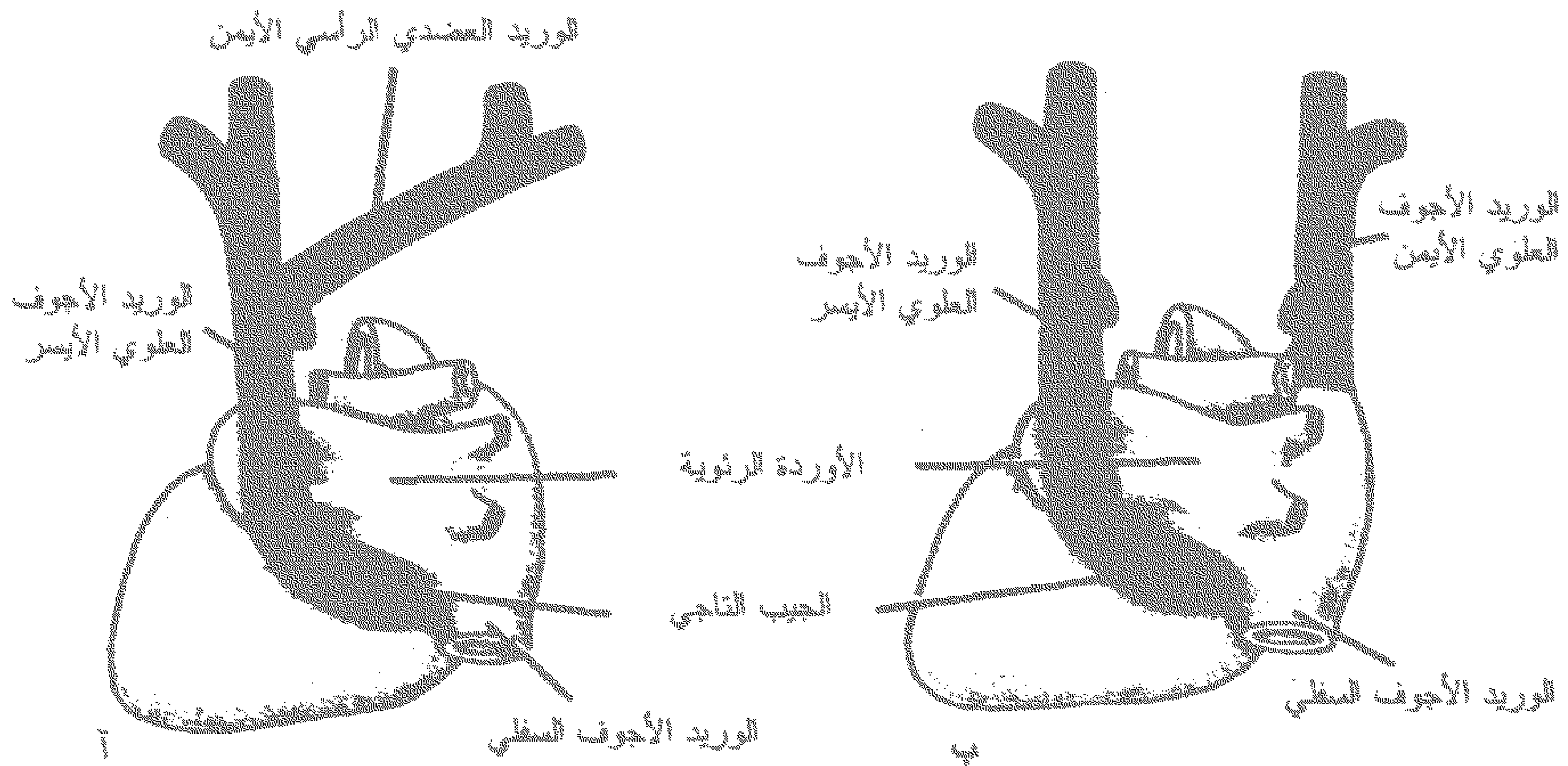


الشكل 45.11: آ. وريد أجوف سفلي مضاعف على المستوى القطنـي ينشأ عن الوريد الرئيسي العجزي الأيسر المستديم. **ب**. غياب الوريد الأجوف السفلي، يُنـزحُ النصف السفلي من الجسم بوساطة الوريد الفرد الذي يدخل إلى الوريد الأجوف العلوي. وكذلك يدخل الوريد الكبدي إلى القلب في موضع الأجوف السفلي.

ويحدث **غياب الوريد الأجوف السفلي** عندما يفشل الوريد الرئيسي التحتي الأيمن في الاتصال مع الكبد ويتحوّل دمه مباشرة إلى الوريد الرئيسي العلوي الأيمن (الشكلان 44.11 و45.11ب). ولذلك يصل الجريان الدموي من القسم الذنبي للجسم إلى القلب عن طريق الوريد الفرد والوريد الأجوف العلوي، ويدخل الوريد الكبدي إلى الأذينة اليمنى في مكان الوريد الأجوف السفلي. وعادةً ما يتصاحب هذا الشذوذ بتشوهات قلبية أخرى.

ينجم **الوريد الأجوف العلوي الأيسر** نتيجة بقاء الوريد الرئيسي الأمامي الأيسر وانسداد الوريد الرئيسي العام مع جزء من الوريد الرئيسي الأمامي في الجهة اليمنى (الشكل 46.11آ) ويمر الدم في مثل هذه الحالة من اليمين إلى اليسار بوساطة الوريد العضدي الرأسي. وينـزح الوريد الأجوف العلوي الأيسر إلى الأذينة اليمنى بطريق القرن الجيبي الأيسر وهو الجيب التاجي.

يتصف **الوريد الأجوف العلوي المضاعف** بوجود الوريد الرئيسي الأمامي الأيسر وفشل تكوين الوريد العضدي الرأسي الأيسر (الشكل 46.11ب). وينـزح الوريد الرئيسي الأمامي الأيسر، وهو الأجوف العلوي الأيسر الدم إلى الأذينة اليمنى بطريق الجيب التاجي.



الشكل 46.11: آ. ينـزح الوريد الأجوف العلوي الأيسر الدم إلى الأذينة اليمنى بطريق الجيب التاجي (منظر ظهري). **ب**. الوريد الأجوف العلوي المضاعف، وريد الاتصال (العضدي الرأسي) بين الوريدين الرئيسيين الأماميين فشل في التطور (منظر ظهري).

الدورانُ الدمويُّ قبلَ الولادَةِ وبَعْدَها Circulation Before and After Birth

الدورانُ الجَنيني FETAL CIRCULATION

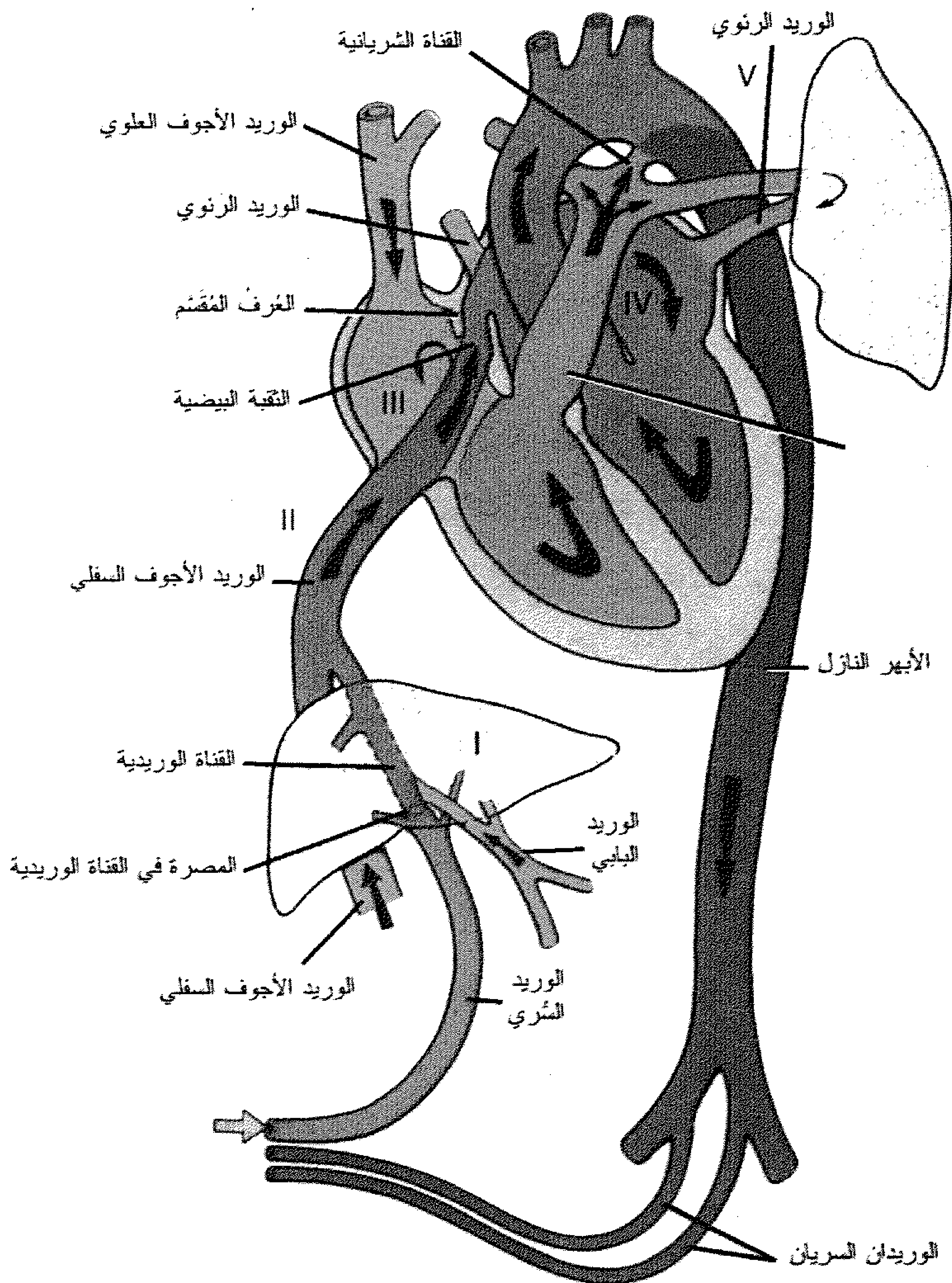
يعود الدم إلى الجنين من المشيمة قبل الولادة بنسبة إشباع أكسجيني 80% وعن طريق الوريد السري. وعندما يقترب من الكبد يمر معظمه عبر القناة الوريدية مباشرة إلى الوريد الأجوف السفلي. وأما دورانه الكبدي فقصير. ثمّة كمية قليلة تدخل أشباه الجيوب الكبدية وتمتزج بالدم الوارد من الدوران البابي (الشكل47.11). وإنَّ **آلية المصرة في القناة الوريدية** قريباً من مدخل الوريد السري تنظم الجريان الوريدي السري عبر أشباه الجيوب الكبدية. وتنغلق هذه المصرة عندما يجعل الانقباض الرحمي عودة الدم الوريدي يصل إلى درجة كبيرة لتمنع فرط الحمل القلبي.

ويدخل إلى الأذينة اليمنى بعد مساق قصير في الأجوف السفلي، حيث يختلط الدم المشيمي بالدم المنزوع الأكسجين العائد من الأطراف السفلية، وهنا يوجَّه باتجاه الثقبة البيضية بوساطة صمام الأجوف السفلي ويمر معظم الدم إلى الأذينة اليسرى. وتُمنع كمية صغيرة من الدم من ذلك بوساطة الحافة السفلية للحاجز الثانوي، هي **العرف المقسَّم**، وتبقى في الأذينة اليمنى، وهنا تمتزج مع الدم غير المشبع العائد من الرأس والأطراف بطريق الوريد الأجوف العلوي.

يدخل الدم من الأذينة اليسرى إلى البطين الأيسر والأبهر النازل حيث يمتزج مع كمية قليلة من الدم غير المشبع العائد من الرئتين. ولما كانت الشرايين التاجية والسباتية تمثل الشعب الأولى من الأبهر الصاعد فإنَّ العضلة القلبية والدماغ تروى بدم جيد الأكسجة. ويجري الدم غير المشبع الوارد من الوريد الأجوف العلوي بطريق البطين الأيمن إلى الجذع الرئوي. تكون مقاومة الأوعية الرئوية عالية أثناء الحياة الجنينية ولذا يمر معظم الدم مباشرة عبر القناة الشريانية إلى الأبهر النازل إلى المشيمة عن طريق الشريانين السريين. وتبلغ نسبة الإشباع الأكسجيني في الأوردة السرية تقريباً 58%.

يفقد الدم الوريدي السري تدريجياً محتواه العالي من الأكسجين عندما يختلط مع الدم غير المشبع أثناء مساق الدم من المشيمة إلى الأعضاء الجنينية. وقد يحدث هذا الامتزاج نظرياً في الأماكن التالية (الشكل 47.11 من V-I): في الكبد (I) بامتزاج كميات قليلة من الدم العائد

من الجملة البابية. وفي الوريد الجوف السفلي (II) الذي يحمل الدم غير المؤكسج العائد من الطرفين السفليين والحوض والكليتين. وفي الأذينة اليمنى (III) بامتزاجه مع الدم العائد من الرأس والطرفين العلويين. وفي الأذينة اليسرى (IV) بامتزاجه مع الدم العائد من الرئتين. وفي مدخل القناة الشريانية إلى الأبهر النازل (V).



الشكل 47.11: الدوران الجنيني قبل الولادة (الأسهم) تبين اتجاه جريان الدم. لاحظ أين يمتزج الدم المؤكسج مع الدم غير المؤكسج: في الكبد (I)، في الوريد الأجوف السفلي (II)، في الأذينة اليمنى (III)، في الأذينة اليسرى (IV)، وفي مدخل القناة الشريانية إلى الأبهر النازل (V).

التَّبَدُّلاتُ الدورانِيَّةُ عندَ الولادَةِ CIRCULATORY CHANGES AT BIRTH

تحدث تبدلات الجملة الوعائية عند الولادة بسبب توقف جريان الدم المشيمي وبدء التنفس الرئوي. ولما كانت القناة الشريانية تنغلق بالانكماش العضلي لجدرانها فإنَّ كمية جريان الدم عبر الأوعية الرئوية تزداد بسرعة. وهذا بدوره يرفع الضغط في الأذينة اليسرى. وينخفض في الوقت ذاته الضغط في الأذينة اليمنى بسبب انقطاع الجريان الوارد من المشيمة. وعندئذ يتقابل الحاجز الأولي مع الثانوي وتنغلق الثقبة البيضية وظيفياً.

ويمكن تلخيص التبدلات التالية في الجملة الوعائية بعد الولادة (الشكل 48.11) كما يلي:

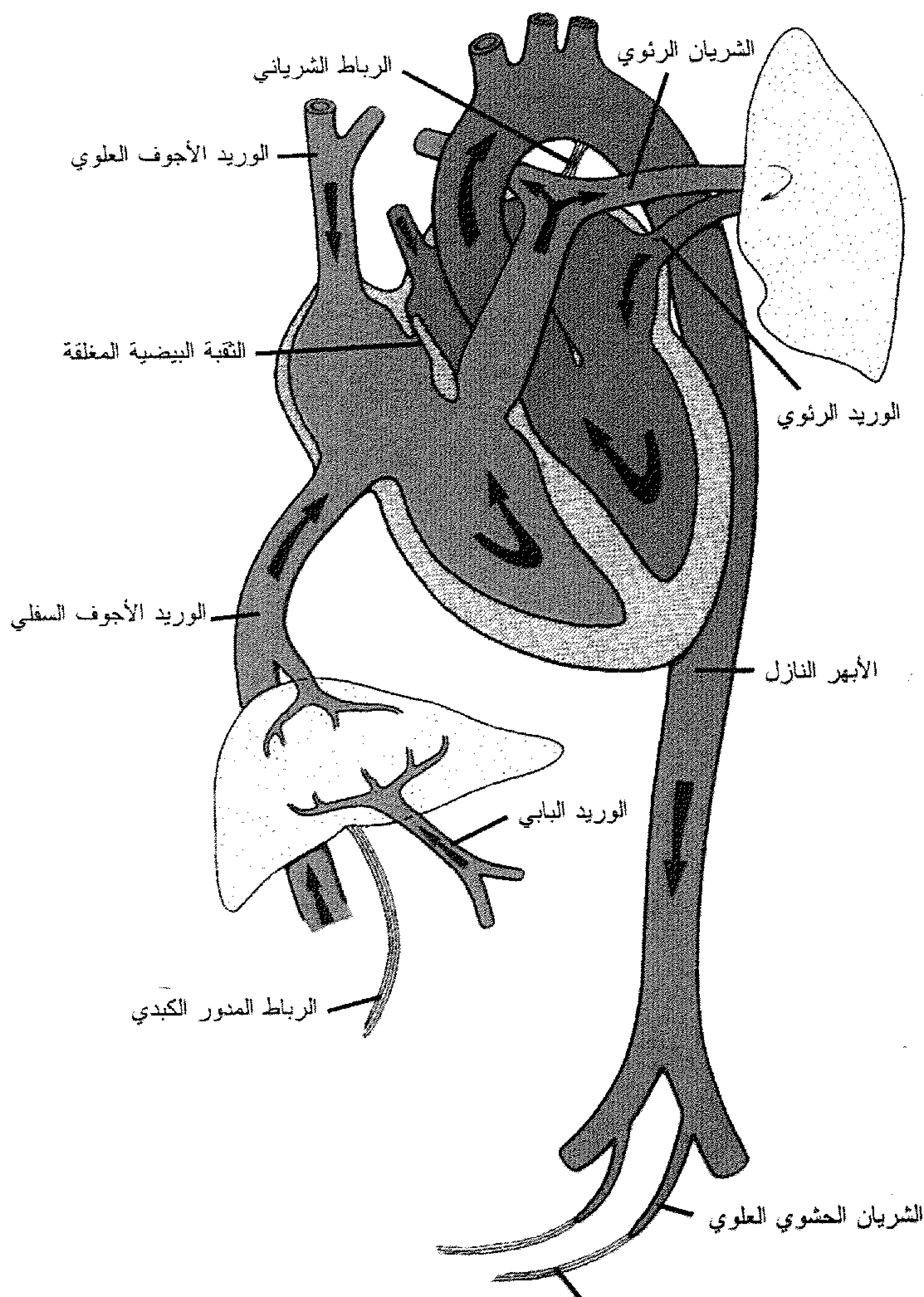
انغلاقُ الشريانينِ السُّرِّيَّيْنِ ويتحقق بوساطة انكماش العضلات الملساء في جدارها، وقد يكون ذلك بسبب التنبيه الحراري والميكانيكي والتبدل في توتر الأكسجين. وينغلق الشريانان وظيفياً بعد الولادة بدقائق مع أن الانسداد الحقيقي للمعتها قد يستغرق 2-3 أشهر بتكاثر النسيج الليفي. وتشكل الأجزاء القاصية من الشرايين السرية الأربطة السرية الإنسية. وأما الأجزاء الدانية فتبقى مفتوحة **كشريانين مثانيين علويين**. (الشكل 48.11).

انغلاقُ الوريدِ السريِّ والقناةِ الوريدية يحدث بعد فترة قصيرة من انغلاق الشريانين السريين، ومن هنا يمكن أن يدخل الدم من المشيمة إلى الوليد لبعض الوقت بعد الولادة. يشكل الوريد السري بعد الانسداد **الرباط المدور الكبدي** في الهامش السفلي من **الرباط المنجلي**. أما القناة الوريدية التي تسير من الرباط المدور إلى الوريد الأجوف السفلي فتنسد أيضاً وتشكل الرباط الوريدي.

انغلاقُ القناةِ الشريانية يحدث بانكماش عضلات جدرانها وغالباً ما يكون ذلك بعد الولادة مباشرة ، ويتم تواسطه بوساطة **البراديكينين**، وهي مادة تتحرر من الرئتين أثناء التنفس الأول. ويحدث الانسداد التشريحي الكامل بتكاثر الطبقة البطانية الشريانية خلال 1-3 أشهر. وتشكل هذه القناة المسدودة عند البالغ الرباط الشرياني.

يحدث **انغلاقُ الثقبةِ البيضيَّة** بزيادة الضغط في الأذينة اليسرى مترافقاً مع نقص الضغط في الجانب الأيمن. ويضغط التنفس الأول الحاجز الأولي قبالة الحاجز الثانوي، ويبقى هذا الأمر على أي حال قابلاً للعكس في الأيام الأولى من الحياة. إذ يسبب صراخ الطفل حدوث

تحول جريان الدم من الجانب الأيمن إلى الأيسر وهو ما يفسر فترات الزرقة عند الولدان. يؤدي التماس الثابت في الحاجزين إلى التحامهما تدريجياً خلال السنة الأولى تقريباً في 20% من الأطفال، وقد لا يحدث الانغلاق التشريحي إطلاقاً (الثقبة البيضية المفتوحة المسبارية).



الشكل 48.11: الدوران الدموي البشري بعد الولادة. لاحظ التبدلات التي تحدث كنتيجة للتنفس وانقطاع الدوران الدموي المشيمي. تشير الأسهم إلى اتجاه دوران الدم.

الجملةُ اللِّمْفاوِيَّةُ Lymphatic System

تبدأ الجملة اللمفاوية بالتطور متأخرة بعد نماء الجهاز القلبي الوعائي فهي لا تظهر حتى الأسبوع الخامس من الحمل. وليس من الواضح منشأ الأوعية اللمفاوية لكنها قد تتشكل من اللُّحمة المتوسطة في الموضع أو أن تنشأ كنمو يشبه الجيب من بطانة الأوردة. وتتشكل ستة جيوب لمفاوية أولية هي: جيبان **وداجيان**، عند الموصل بين وريدي تحت الترقوة والرئيسي الأمامي. وجيبان **حرقفيان**، عند موصل الوريدين الحرقفي والرئيسيين الخلفيين. وجيب واحد **خلف الصفاق**، قرب جذر المساريق، وجيب واحد **كبركة كيلوسية** في المنطقة الظهرية من البركة خلف الصفاق.

هناك قنوات متعددة تربط الأكياس ببعضها وتنزح اللمف من الأطراف وجدار الجسم والرأس والعنق. وهناك قناتان رئيسيتان هما القناة الصدرية اليمنى واليسرى وتربط الأكياس الوداجية مع البركة الكيلوسية، ثم سرعان ما يتشكل تفاغر بسرعة بين هذه القنوات. تتطور القناة الصدرية من الجزء القاصي للقناة الصدرية اليمنى ومن التفاغرات والجزء الرأسي من القناة الصدرية اليسرى، وأما القناة اللمفاوية اليمنى فتشتق من الجزء الرأسي للقناة الصدرية اليمنى. وتحافظ كلا القناتين على اتصالهما الأصلي مع الجملة الوريدية وتصب في الموصل بين الوريد الوداجي الباطن والوريد تحت الترقوة. وتنتج التفاغرات المتعددة اختلافات كثيرة في الشكل النهائي للقناة الصدرية.

ملخّص Summary

ينشأ الجهاز القلبي الوعائي إجمالاً - القلب والأوعية الدموية والخلايا الدموية من الطبقة الأديمة المتوسطة الإنتاشية. ومع أنه في اليوم 22 من التطور تبدأ هذه الجملة مزدوجة ولكن لا يلبث الأنبوبان (الشكلان 3.11 و4.11) في تكوين الأنبوب القلبي المنحني المفرد (الشكل 6.11) والذي يتألف من أنبوب بطاني داخلي مع قشرة قلبية عضلية تحيط به. وينقسم القلب إلى أربع حجرات نموذجية خلال الأسابيع من الرابع وحتى السابع.

ويتكون الحاجز في جزء منه نتيجة تطور نسيج الوسادة القلبية الداخلية في القناة الأذينية

البطينية (الوسادتين الأذينيتين البطينيتين) وفي المنطقة المخروطية الجذعية (التورمين المخروطيين الجذعيين). وبسبب أهمية هذا التوضع النسيجي الوسائدي فإنَّ الكثير من التشوهات القلبية تتعلق بشذوذ التكوين المورفولوجي للوسائد.

إنَّ **تشكل الحاجز في الأذينة**، أي **الأذينة البدئية**، يحدث بنـــزول عرف من سقف الأذينة على شكل منجل، ويبدأ بقسمة الأذينة إلى قسمين ويترك منطقة لُمعية تدعى **الفتحة الأولية** بقصد الاتصال بين الجانبين (الشكل 14.11). وفيما بعد عندما تسد الفتحة الأولية بالتحام الحاجز الأولي مع الوسادتين القلبيتين الداخليتين تتكون **الفتحة الثانوية** نتيجة موت الخلايا في **الحاجز الأولي**. وأخيراً يتكون **الحاجز الثانوي** ولكن تبقى الفتحة داخل الحجاب بين الأذينتين، وهي **الثقبة البيضية**. وفقط **عند الولادة** وعندما يزداد الضغط داخل الأذينة اليسرى ينضغط الحاجزان تجاه بعضهما وينغلق الاتصال بين الأذينتين. وقد تتفاوت الشذوذات في الحاجز الأذينـــي من غياب كامل (الشكل 19.11) إلى فتحة صغيرة تعرف باسم **الفتحة المسبارية** للثقبة البيضية.

نشوءُ الحاجزِ في القناةِ الأذينيَّةِ البُطَيْنِيَّة، ثمة أربع وسائد تحيط بالقناة الأذينية البطينية. ويقسم التحام الوسادتين المتقابلتين العلوية والسفلية الفتحةَ إلى قناتين أذينية بطينية يمنـــى ويسرى ثم يصبح نسيج الوسادة ليفياً ويشكل الصمام المترالي (ثنائي الشرفة) في الجهة اليسرى، والصمام الثلاثي الشرف في الجهة اليمنـــى (الشكل 7.11).وإنَّ بقاء القناة الأذينية البطينية (المشتركة) (الشكل 20.11)، والانقسام الشاذ للقناة هي (الشكل 21.11) عيوب معروفة جيداً.

نشوءُ الحاجزِ بينَ البُطَيْنَيْنِ يتألف الحاجز بين البطينين من **جزء عضلي** ثخين **وجزء غشائي رقيق** (الشكل 25.11) ويتكون مما يلي: (آ) الوسادة القلبية الداخلية السفلية الأذينية البطينية (ب) التورم المخروطي الأيمن (ج) التورم المخروطي الأيسر (الشكل 23.11)، وتفشل هذه المكونات في كثير من الحالات في الالتحام مؤدية إلى ثقبة مفتوحة بين البطينين. ومع أنَّ هذا الشذوذ قد يكون معزولاً، لكنه من الشائع أن يترافق بعيوب معاوضة (الشكلان 28.11 و 29.11).

نشوءُ الحاجزِ في البَصَلَةِ تنقسم البصلة إلى ما يلي: (آ) الجذع (جذع الأبهر والرئوي)

(ب) المخروط (جهاز مخرج جذع الأبهر والرئوي). (ج) الجزء الترابيقي من البطين الأيمن، وتنقسم كذلك منطقة الجذع بحاجز حلزونـــي أبهري رئوي إلى الشريانين الرئيسيين (الشكل 22.11). ويقسم التورمان المخروطيان جهازي مخرج القناتين الأبهرية والرئوية، بوساطة نسيج من الوسادة القلبية الداخلية تقوم بسد الثقبة بين البطينين (الشكل 23.11). وثمّة الكثير من الشذوذات الوعائية **كتبدل مواضع الأوعية الكبيرة والرتق الصمامي الرئوي** التـــي تنجم عن الانقسام الشاذ للمنطقة المخروطية الجذعية، وقد تشمل خلايا العرف العصبـــي التـــي تسهم في تكوين الحاجز في المنطقة المخروطية الجذعية.

تتوضع الأقواس الأبهرية في كل قوسٍ من الأقواس البلعومية الخمسة (الشكل 35.11)، وإنّ المشتقات الأربعة الهامة من جملة القوس الأبهرية الأصلية هي: (آ) الشريانان السباتيان (القوسان الثالثان) (ب) قوس الأبهر (القوس الأبهرية الرابعة اليسرى)، (ج) الشريان الرئوي (القوس الأبهرية السادسة، والتـــي تتصل بالأبهر أثناء الحياة الجنينية من خلال القناة الشريانية). (د) الشريان تحت الترقوة الأيمن الذي يتكون بوساطة القوس الأبهرية الرابعة اليمنـــى، وهو الجزء القاصي من الأبهر الظهري الأيمن، والشريان بين القطع البينـــي السابع (الشكل 35.11ب). وتشمل أشيع شذوذات القوس الأبهرية الوعائية: (آ) القناة الشريانية المفتوحة وتضيق الأبهر (الشكل 37.11) (ب) بقاء القوس الأبهرية اليمنـــى وشذوذ الشريان تحت الترقوة الأيمن (الشكلان 38.11 و39.11) ويسبب كلاهما شكوى تنفسية وشكوى في البلع.

تغذي **الشرايين المُحِّية** في البدء الجيب المُحِّيّ لكنها تكون فيما بعد الشرايين الحَشَوِيّ والمساريقي العلوي والمساريقي السفلي. والتـــي تغذي على التوالي المعى الأمامي والمتوسط والخلفي.

ينشا زوج **الشريانين السريين** من الشريانين الحرقفيين العامين. ويحدث انسداد الأجزاء القاصية من هذين الشريانين بعد الولادة ليتكون الرباطان السريان الناصفان بينما تبقى الأجزاء الدانية لتشكل الشريانين الحرقفيين الباطنين والمثانيين.

الجملةُ الوريديةُ: يمكن تمييز ثلاث مجموعات هي: (آ) **الجملة المُحِّيّة** التـــي تتطور إلى الجملة البابية (ب) **الجملة الرئيسية** والتـــي تكون الجهاز الأجوفي. (ج) **الجملة السرية**

والتـــي تختفي بعد الولادة. وتتميز الجملة الأجوفية المتضاعفة بكثير من الشذوذات كالأجوف العلوي المضاعف، والأجوف السفلي المضاعف والوريد الأجوف العلوي الأيسر. (الشكل 46.11).

التبدلات عند الولادة يزود الدوران المشيمي الجنين بالأكسجين أثناء الحياة قبل الولادة، ولكن تتولى الرئتان بعد الولادة عملية التبادل الغازي.وتحدث التبدلات التالية في الجهاز الدورانـــي بعد الولادة والأشهر الأولى بعدها: (آ) انغلاق القناة الشريانية (ب) انغلاق الثقبة البيضية (ج) انغلاق الوريد السري والقناة الوريدية وتبقى كرباط كبدي مدور ورباط وريدي. (د) يشكل الشريانان السريان الرباطين السريين الإنسيين.

الجهازُ اللِّمفاوِيُّ ينشأ الجهاز اللمفاوي متأخراً عن الجهاز القلبـــي الوعائي ناشئاً عن خمسة جيوب هي: جيبان وداجيان وجيبان حرقفيان وجيب خلف الصفاق. بالإضافة إلى بركة كيلوسية. وتصل عدة قنوات بين هذه الجيوب وتخدم في نزح المناطق الأخرى. وأخيراً تتشكل القناة الصدرية من تفاغر القنوات الصدرية اليمنـــى واليسرى والجزء القاصي من القناة الصدرية اليمنـــى والجزء الرأسي من القناة الصدرية. وتنشأ القناة اللمفاوية اليمنـــى من الجزء الرأسي للقناة الصدرية اليمنـــى.

مشاكل للحل

1. *أظهر التخطيط الصدوي قبل الولادة لدى امرأة عمرها 35 عاماً أثناء حملها في الأسبوع 12 وجود شذوذ في قلب الجنين على الصورة. وبدلاً من وجود أربع حجرات وظهور منظر التصالب النموذجي تبين غياب جزء تماماً تحت قطعة التصالب. فما التراكيب التـــي تؤلف التصالب؟ وما العيب الذي يمكن أن يصاب به هذا الطفل؟*
2. *ولد طفل ولديه عيب قحفي وجهي مع تبدل مواضع الأوعية الكبيرة. فما جمهرة الخلايا التـــي يمكن أن تلعب دوراً في الشذوذين معاً؟ وما نمط الأذية التـــي يمكنها أن تسبب هذا التأثير؟*
3. *ما نمط النسيج الهام والحرج لتقسيم القلب إلى أربع حجرات وجهاز المخرج إلى قناتين أبهرية ورئوية؟*

4. مريض يشكو من عسرة بلع، فما الشذوذ الوعائي أو الشذوذات التـــي يمكنها أن تسبب مثل هذه الشكوى؟ وما منشؤها الجنينـــي؟

قراءات مقترحة

Adkins RB, et al.: Dysphagia associated with aortic arch anomaly in adults. *Am Surg* 52:238, 1986.

Basson CT, et al.: Mutations in human *TBX5* cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 15:30, 1997.

Bruyer HJ, Kargas SA, Levy JM: The causes and underlying developmental mechanisms of congenital cardiovascular malformation: a critical review. *Am J Med Genet* 3:411, 1987.

Clark EB: Cardiac embryology: its relevance to congenital heart disease. *Am J Dis Child* 140:41, 1986.

Coffin D, Poole TJ: Embryonic vascular development: immunohistochemical identification of the origin and subsequent morphogenesis of the major vessel primordia of quail embryos. *Development* 102:735, 1988.

Fishman MC, Chien KR: Fashioning the vertebrate heart: earliest embryonic decisions. *Development* 124:2099, 1997.

Harvey RP: *NK*-2 homeobox genes and heart development. *Dev Biol* 178:203, 1996.

Hirakow R: Development of the cardiac blood vessels in staged human embryos. *Acta Anat* 115:220, 1983.

Ho E, Shimada Y: Formation of the epicardium studied with the scanning electron microscope. *Dev Biol* 66:579, 1978.

Jiang X, Rowitch DH, Soriano P, McMahon AP, Sucov HM: Fate of the mammalian neural crest. *Development* 127:1607, 2000.

Kirklin JW, et al.: Complete transposition of the great arteries: treatment in the current era. *Pediatr Clin North Am* 37:171, 1990.

Li QY, et al.: Holt-Oram syndrome is caused by mutations in *TBX5*, a member of the *Brachyury* (*T*) gene family. *Nat Genet* 15:21, 1997.

Manasek FJ, Burnside MB, Waterman RE: Myocardial cell shape change as a mechanism of embryonic heart looping. *Dev Biol* 29:349, 1972.

Marvin MJ, DiRocco GD, Gardiner A, Bush SA, Lassar AB: Inhibition of Wnt activity induces heart formation from posterior mesoderm. *Genes Dev* 15:316, 2001.

Noden DM: Origins and assembly of avian embryonic blood vessels. *Ann N Y Acad Sci* 588:236, 1990.

Schott JJ, et al.: Congenital heart disease caused by mutations in the transcription factor *NKX2–5*. *Science* 281:108, 1998.

Skandalakis JE, Gray SW: *Embryology for Surgeons: The Embryological Basis for the Treatment of Congenital Anomalies.* 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

Waldo K, Miyagawa-Tomita S, Kumiski D, Kirby ML: Cardiac neural crest cells provide new insight into septation of the cadiac outflow tract: aortic sac to ventricular septal closure. *Dev Biol* 196:129, 1998.

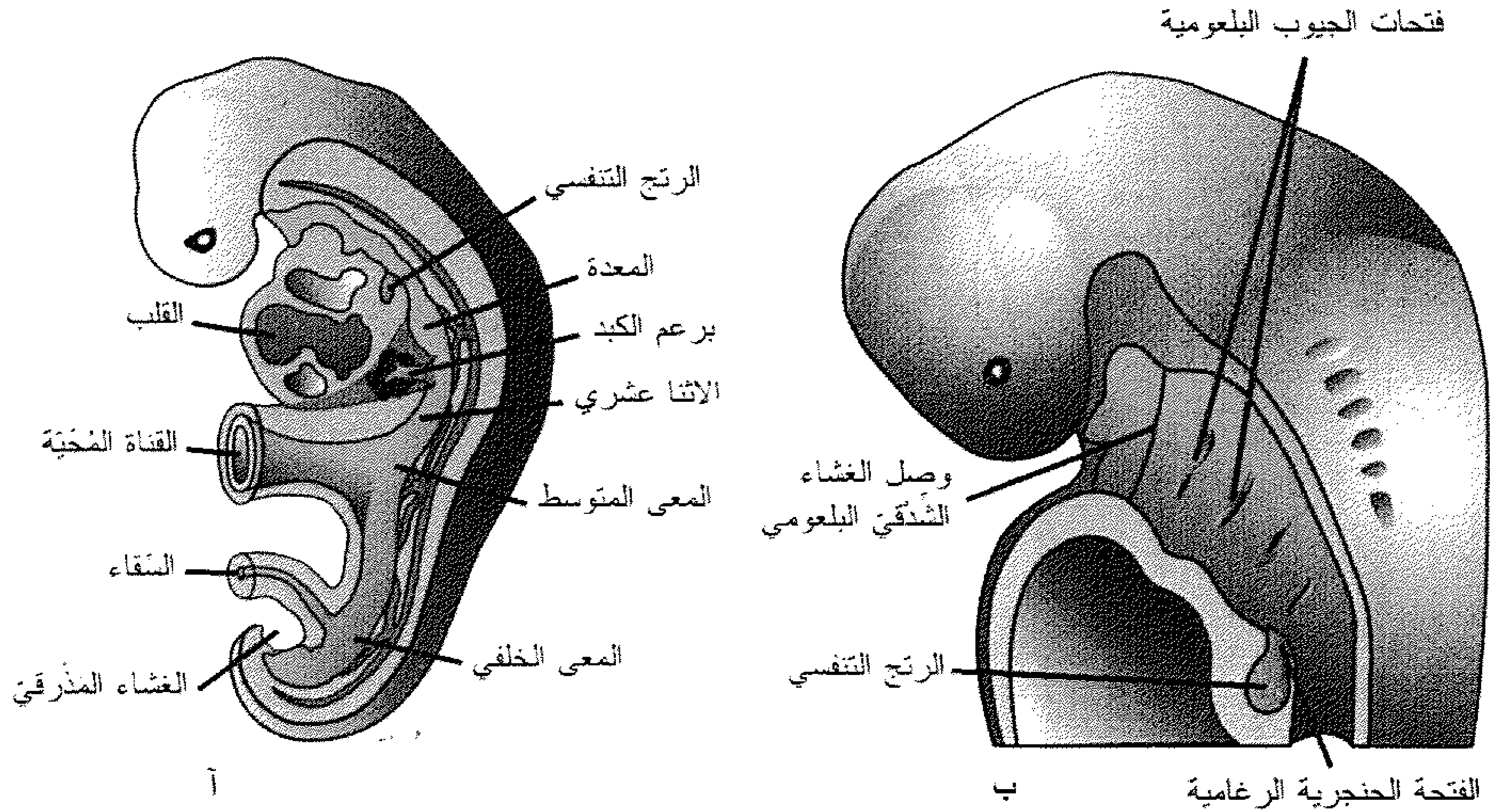
الفصـــل الثـاني عشر

الجهاز التنفسي Respiratory System

تشكُّل البراعم الرئوية
Formation of the Lung Buds

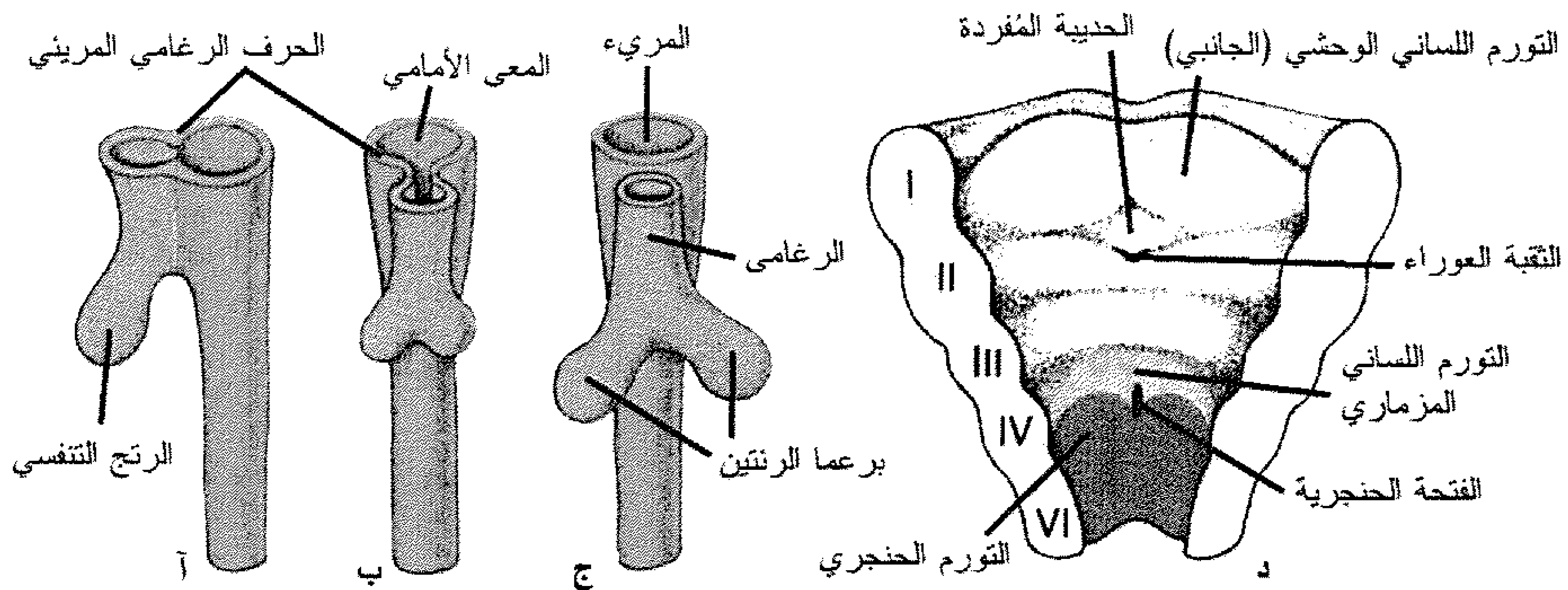
يظهر **الرتج التنفسي** (**البرعم الرئوي**) كنمـــو خارجي من الجدار البطنـــي للمعى الأمامي عندما يصبح عمر الجنين أربعة أسابيع تقريباً (الشكل)آ1.12 . ويتحدد توضع مكان البرعم على طول الأنبوب المعوي بإشعارات من اللحمة المتوسطة المحيطة به. بما في ذلك عوامل نمو الأرومات الليفية (FGFs) والتـــي توجه **الأديـــم الباطن**. ومن هنا فإنَّ الظهارة التـــي تبطن الحنجرة والرغامى والقصبات وكذلك الرئـــتين هي بـــمجملها من منشأ الأديم الباطن. وأما **المكونات الغضروفية والعضلية** والنسيج الضام التـــي تشكل الرغامى والرئتين فتشتق من **الأديم المتوسط الحَشَوِيّ** المحيط بالمعى الأمامي.

يكون البرعم الرئوي باتصال مفتوح مع المعى الأمامي في البدء (الشكل)ب2.12 . وعلى أي حال، عندما يتوسع الرتج ذنبياً هناك حيدان طولانيان هـــا **الحيد الرغامي والحيد المريئـــي**، يعزلانه عن المعى الأمامي (الشكل



الشكل 1.12: آ. جنين بعمر 25 يوماً من الحمل، يظهر علاقة الرتج التنفسي بالقلب والمعدة والكبد. **ب**. مقطع سهمي عبر النهاية الرأسية لجنين بعمر 5 أسابيع يظهر فتحات الجيوب البلعومية والفتحة الحنجرية الرغامية.

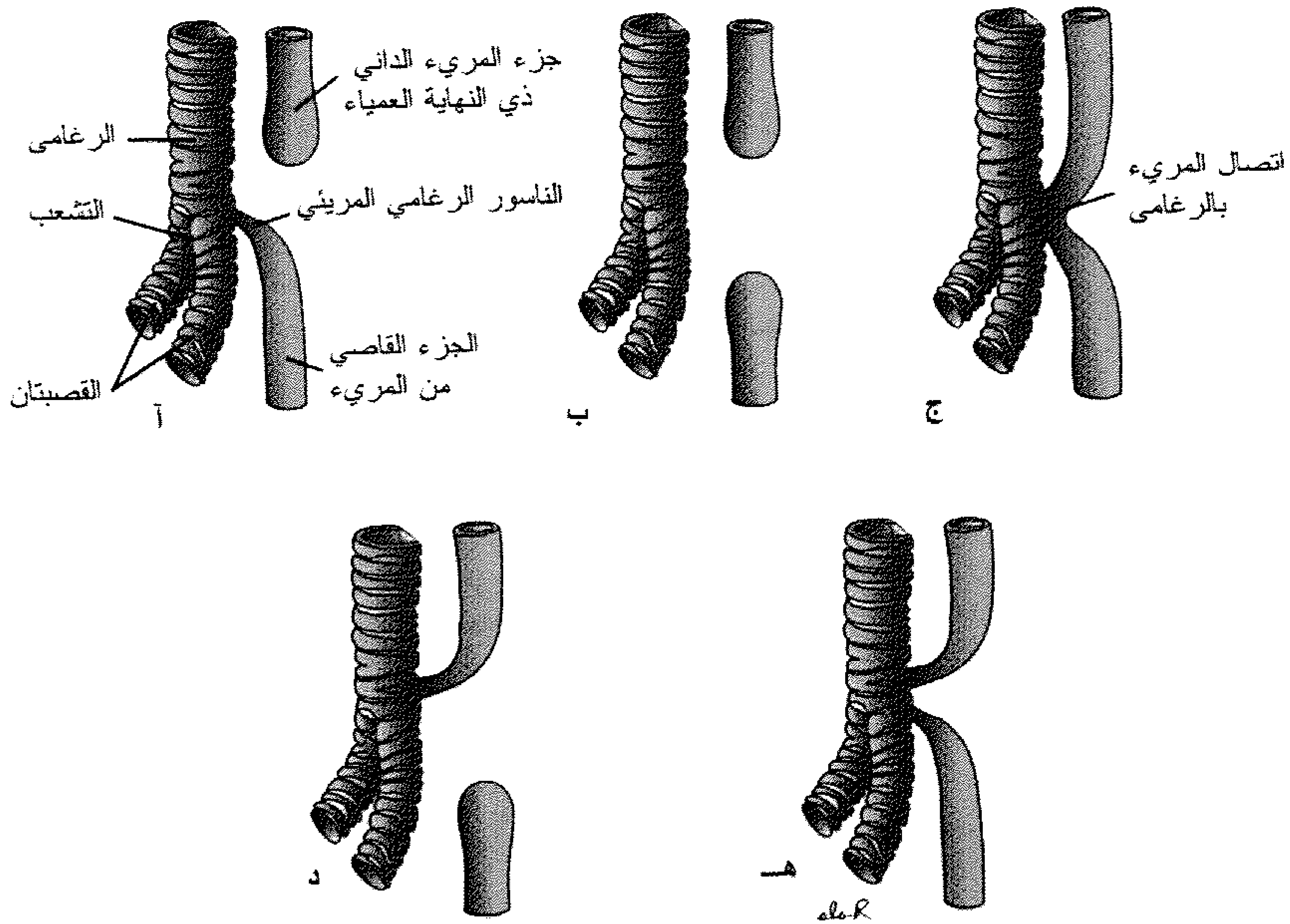
2.12آ). فيما بعد عندما يلتحم الحيدان ليشكلا الحاجز الرغامي المريئي ينقسم المعى الأمامي إلى جزء ظهري هو المريء والجزء البطني ويتمثل بالرغامى والبرعمين الرئويين (الشكل 2.12ب وج)، وتحافظ البداءة التنفسية على اتصالها بالبلعوم عبر الفتحة الحنجرية (الشكل 2.12د).



الشكل 2.12: آ و**ب** وج. مراحل متتالية في نماء الرتج التنفسي يظهر الحروف الرغامية المريئية وتشكل الحاجز، وانشطار المعى الأمامي إلى مريء ورغامى وبرعم رئوي. **د**. الجزء البطني من البلعوم يظهر الفتحة الحنجرية والتورم المحيط بها.

علاقات سريريّة CLINICAL CORRELATES

ثمة شذوذات في المناطق المريئية والرغامية تحدث بسبب شذوذ انقسامها بالحاجز الرغامي المريئي وتؤدي إلى **الرتق المريئي مع النواسير الرغامية المريئية** أو بدونها **(TEFs)**. وتحدث هذه العيوب في حوالي 3000/1 ولادة، مؤدية في 90% من الحالات إلى انتهاء المريء في الجزء العلوي منه بجيب أعمى وتشكل القطعة السفلية منه ناسوراً مع الرغامى (الشكل 3.12آ). يحدث الرتق المريئي المعزول (الشكل 3.12ب) والنمط H من الناسور المريئي الرغامي بدون رتق مريئي (الشكل 3.12ج) بنسبة 4% من هذه العيوب لكل منها. وأما الأشكال الأخرى (الشكل 3.12هـ ود) فتحدث بنسبة 1% من هذه العيوب. وتتصاحب هذه الشذوذات بعيوب ولادية أخرى بما في ذلك الشذوذات القلبية التي تحدث في 33%



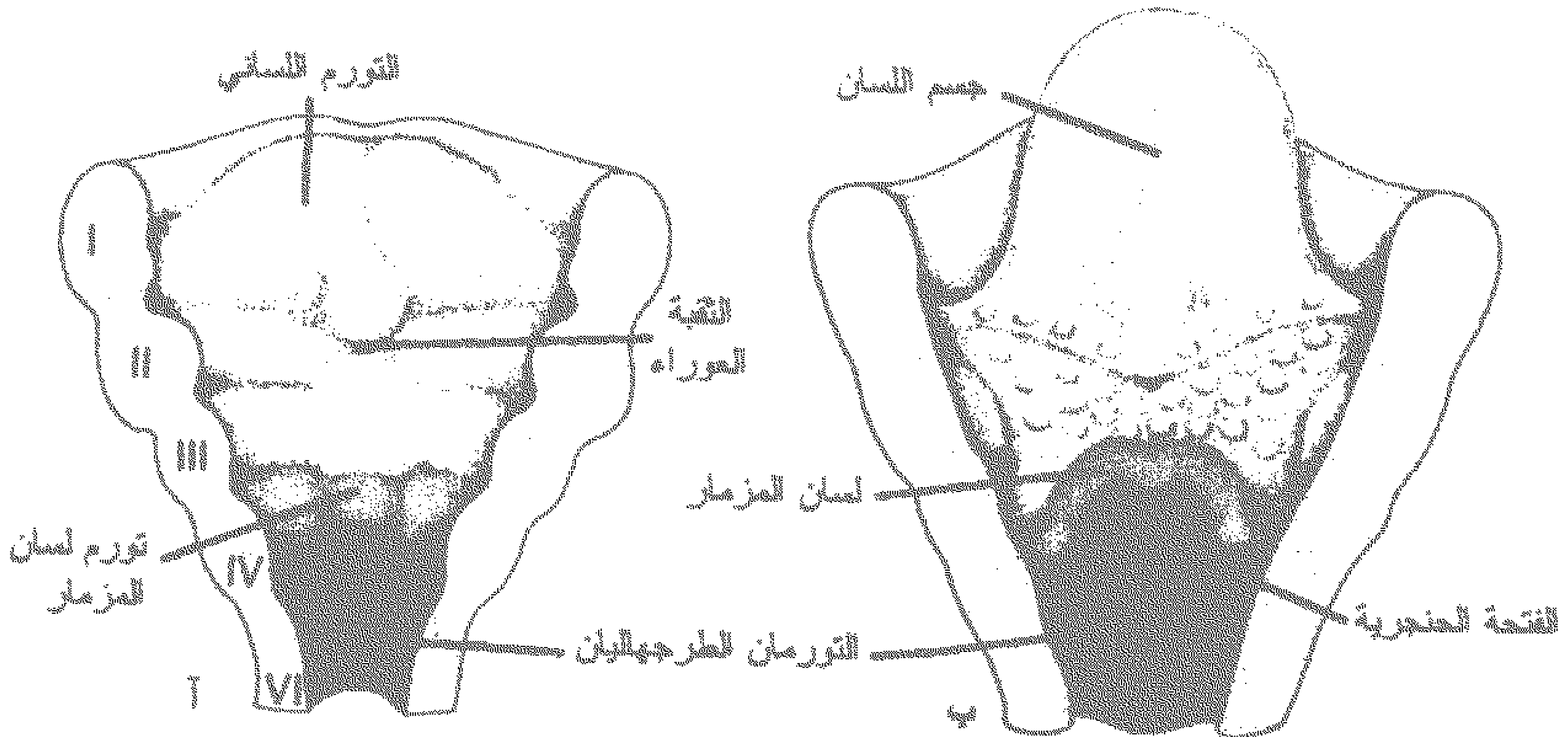
الشكل 3.12: أشكال مختلفة من الرتق المريئي أو النواسير الرغامية المريئية أو كليهما. آ. الشذوذ الأشيع (90% من الحالات)، وتكون النهاية العلوية من المريء منتهية بجيب مغلق، وتشكل القطعة السفلية منه ناسوراً مع الرغامى. **ب**. رتق مريئي معزول (4% من الحالات) ج. الناسور الرغامي المريئي من النمط H (4% من الحالات)، **د وهـ**. أشكال أخرى (1% من الحالات لكل منهما).

من هذه الحالات. وتعدُّ النواسير الرغامية المريئية في هذا المجال مكوناً في مجموعة **VACTERL** (حيث **V** شذوذات فقرية، **A** رتق شرجي، **C** عيوب قلبية، **T** النواسير الرغامية المريئية، **E** الرتق المريئي، **R** الشذوذات الكلوية، **L** العيوب الطرفية) وهي مجموعة عيوب ذات أسباب غير معروفة لكنها تحدث بمعدل أكثر تواتراً من معدل وقوعها مفردة وبالمصادفة.

ويعدُّ موه السَّلى من مضاعفات بعض حالات النواسير الرغامية المريئية التـــي لا يمر فيها السائل السَّلَويّ إلى المعدة والأمعاء. وكذلك قد تمر بعض محتويات المعدة والسائل السَّلَويّ داخلة إلى الرغامى عبر الناسور مسببة أشكالاً مختلفة من الالتهابات الرئوية.

الحَنْجَرَةُ Larynx

تنشأ البطانة الداخلية للحنجرة من الأديم الباطن، ولكن تنشأ الغضاريف والعضلات من اللحمة المتوسطة من القوسين **البلعوميين الرابع والسادس**. وتتغير الفتحة الحنجرية بمظهرها من شق سهمي إلى فتحة بشكل حرف T نتيجة التكاثر السريع لهذه اللحمة، (الشكل 4.12آ)، وبعد ذلك عندما تتحول اللحمة المتوسطة إلى **الغضاريف الدرقية والحِلْقية والطرجهالية** فإنَّ شكل الفوهة الحنجرية يمكن تمييزه كما هو عند البالغين. (الشكل 4.12ب).



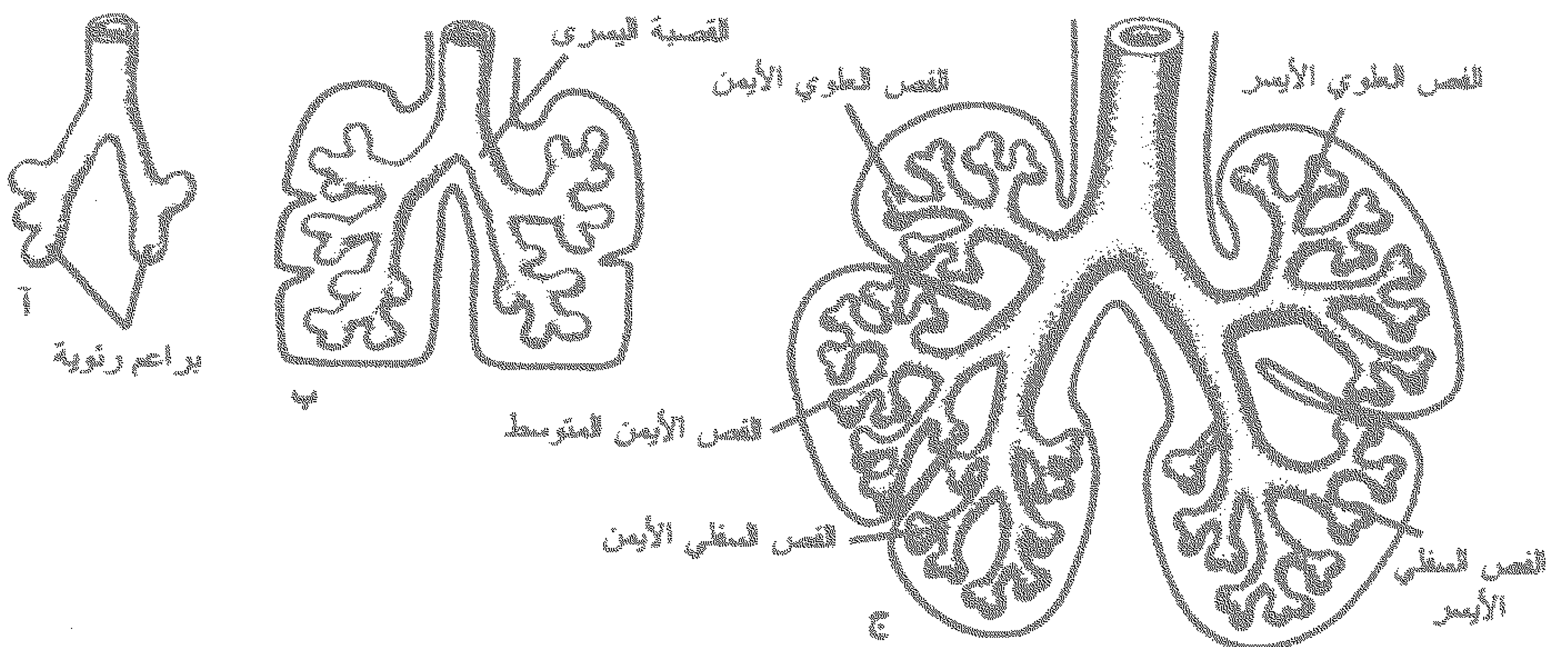
الشكل 4.12: الفتحة الحنجرية والتورم المحيط في مراحل متتالية من التطور آ. بعمر 6 أسابيع ب. 12 أسبوعاً.

وتتكاثر الظهارة الحنجرية بسرعة مؤدية في زمن تشكل الغضاريف إلى انغلاق مؤقت للمعة، ثم تتشكل بعد ذلك فجوات ويعاد تشكل قنوات مكونة **ردبين جانبيين** هما البطينان الحنجريان. ويرتبط الردبان بثنيتين من النسج تتمايز إلى **حبال صوتية كاذبة وحقيقية**.

ولما كانت المجموعات الحنجرية تشتق من اللحمة المتوسطة للقوسين البلعوميين الرابع والسادس فإنَّ جميع العضلات الحنجرية تتعصب بشعب من **العصب القحفي** العاشر أو **العصب المبهم**. ويعصب **العصبُ الحنجري** العلوي مشتقات القوس البلعومي الرابع. بينما يعصب العصب الحنجري الراجع مشتقات القوس البلعومي السادس. (للمزيد من التفاصيل حول الغضاريف الحنجرية انظر الفصل 15).

الرُّغامى والقَصَباتُ والرئتان Trachea, Bronchi, and Lungs

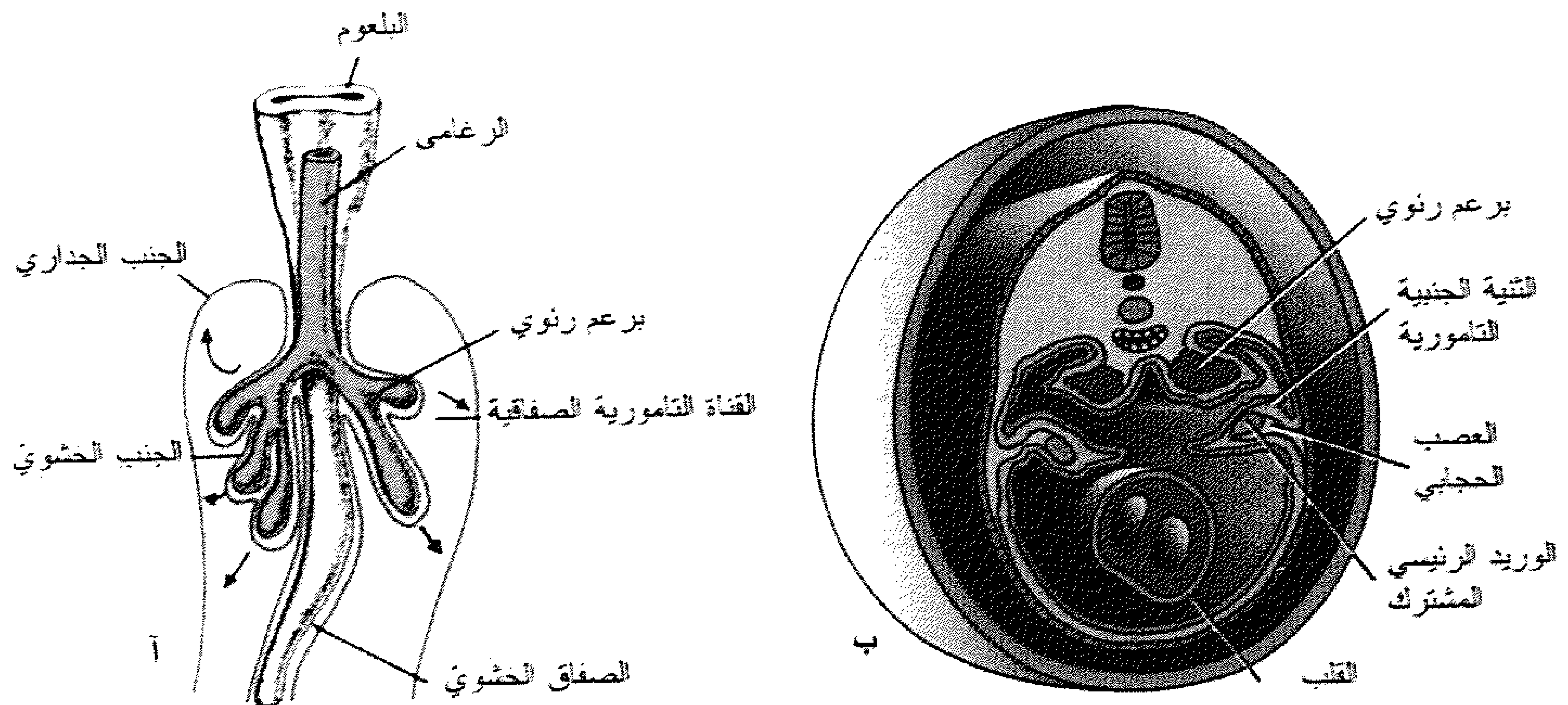
أثناء انفصال **البرعم الرئوي** عن المعى الأمامي فإنه يشكل الرغامى وجيبين جانبيين هما **برعما القصبتين** (الشكل 2.12ب وج). ويكبر في بداية الأسبوع الخامس كلا البرعمين ليشكلا القصبة الأساسية اليمنى واليسرى. وتشكل اليمنى فيما بعد ثلاث قصبات ثانوية, وتشكّل اليسرى قصبتين (الشكل 5.12آ) مما ينذر بتشكل ثلاثة فصوص رئوية في الأيمن وفصين في الأيسر (الشكل 5.12ب وج).



الشكل 5.12: مراحل نماء الرغامى والرئتين: آ. 5 أسابيع ب. 6 أسابيع.

ويمتد برعما الرئتين إلى جوف الجسم مع النمو التالي في الاتجاهين الذنبي والجانبي

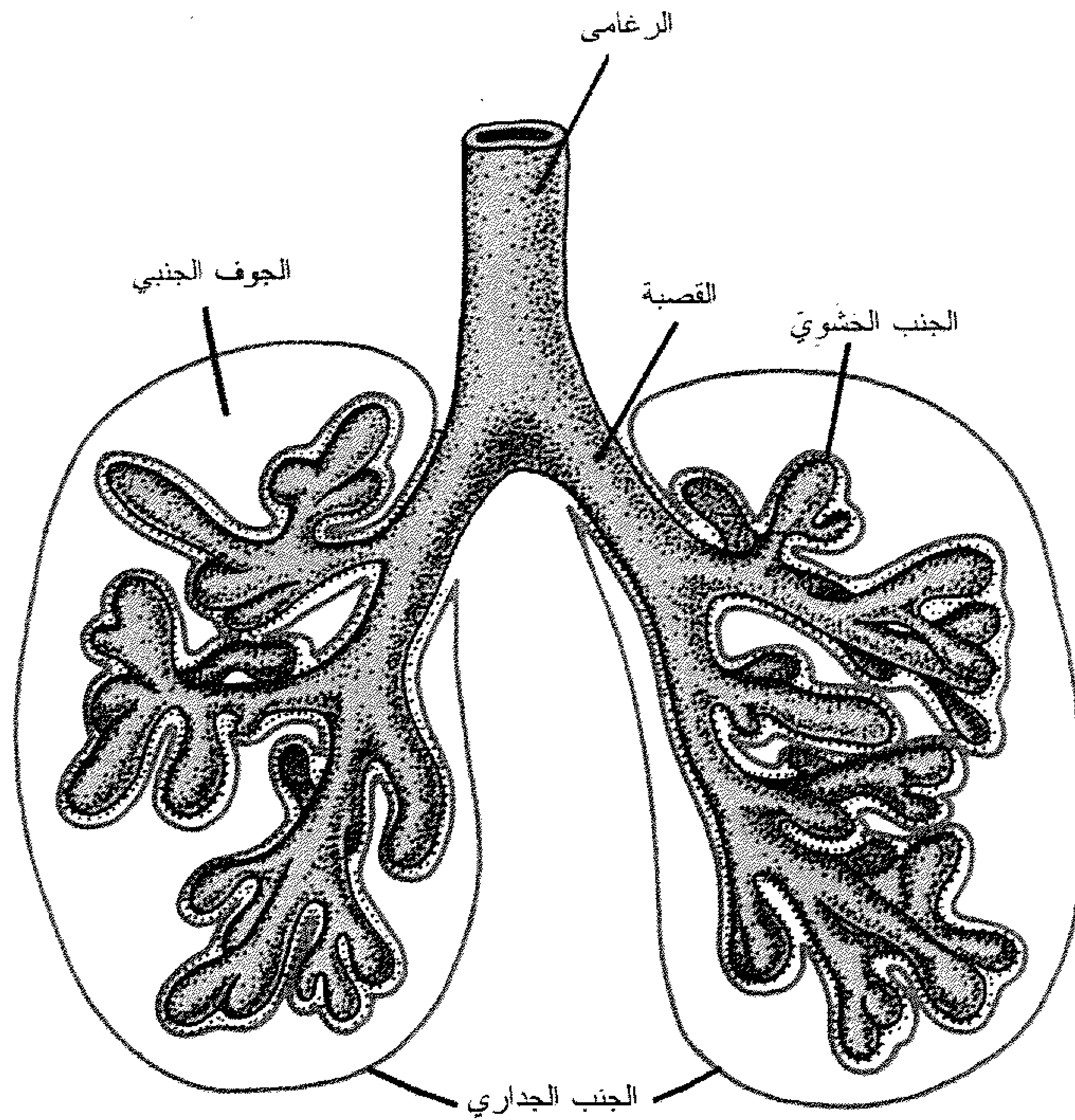
(الشكل 6.12). **ويضيق حيزا الرئتين والقناتان التامورية الصفاقية.** وتتوضعان على جانبـــي المعى الأمامي (الشكل 4.10) ثم تمتلئ تدريجياً بالبراعم الرئوية الممتدة. وأخيراً تفصل الثنيتان الجنبية الصفاقية والجنبية التامورية القناتين الصفاقيتين التاموريتين عن الجوفين الصفاقي والتاموري على التوالي ويشكل الحيزان المتبقيان **الجوفين الجنبيين الأوليين** (انظر الفصل 10). ويتطور الأدم المتوسط الذي يغلف السطح الخارجي للرئتين ليصبح طبقة **الجنب الحَشَوِيّة**. وأما طبقة الأدم المتوسط الجسدية فتكسو جدار الجسم من داخله لتصبح طبقة **الجنب الجدارية** (الشكل 6.12آ). وإنَّ الحيِّز الواقع بين الطبقة الجدارية والحَشَوِيّة هو **الجوف الجنبـــي** (الشكل 7.12).



الشكل 6.12: توسع البراعم الرئوية إلى القناتين التامورية الصفاقية. تتصل في هذه المرحلة القناتان بين الجوفين الصفاقي والتاموري آ. منظر بطنـــي للبراعم الرئوية **ب**. مقطع مستعرض عبر البراعم الرئوية يظهر الثنيتين الجنبيتين التاموريتين التـــي تقسم الجزء الصدري من جوف الجسم إلى جوفين هما الجوف الجنبـــي والجوف التاموري.

تنقسم القصبات الثانوية باستمرار أثناء التطور المتقدم وعلى نحو متكرر وثنائي مكونة 10 **قصبات ثالثية (قطعية)** في الرئة اليمنـــى، و8 قصبات ثالثية (قطعية) في الرئة اليسرى. مشكلة القطع القصبية الرئوية في رئة البالغ. ويتكون في نهاية الشهر السادس حوالي 17 جيلاً من التقسم الفرعي. وعلى أي حال، وقبل أن تبلغ الشجرة القصبية شكلها النهائي **تحدث ستة انقسامات بعد الولادة.** وينتظم التفرع بوساطة التآثرات اللُّحمية المتوسطية – الظهارية

فيما بين الأدمِ الباطن للبراعم الرئوية والأدمِ المتوسط الحَشَوِيّ الذي يحيط بها. وتشمل الإشعارات بالتفرع والتـــي تنشأ من الأدمِ المتوسط أعضاء من عائلة عوامل نمو الأرومات الليفية (FGF). وتتجه الرئتان أكثر فأكثر بالاتجاه الذنبـــي ليصبح تفرع الرغامى مقابل الفقرة الظهرية (الصدرية) الرابعة عند الولادة وأثناء حدوث جميع هذه التقسمات الفرعية الجديدة ومع تطور الشجرة القصبية.

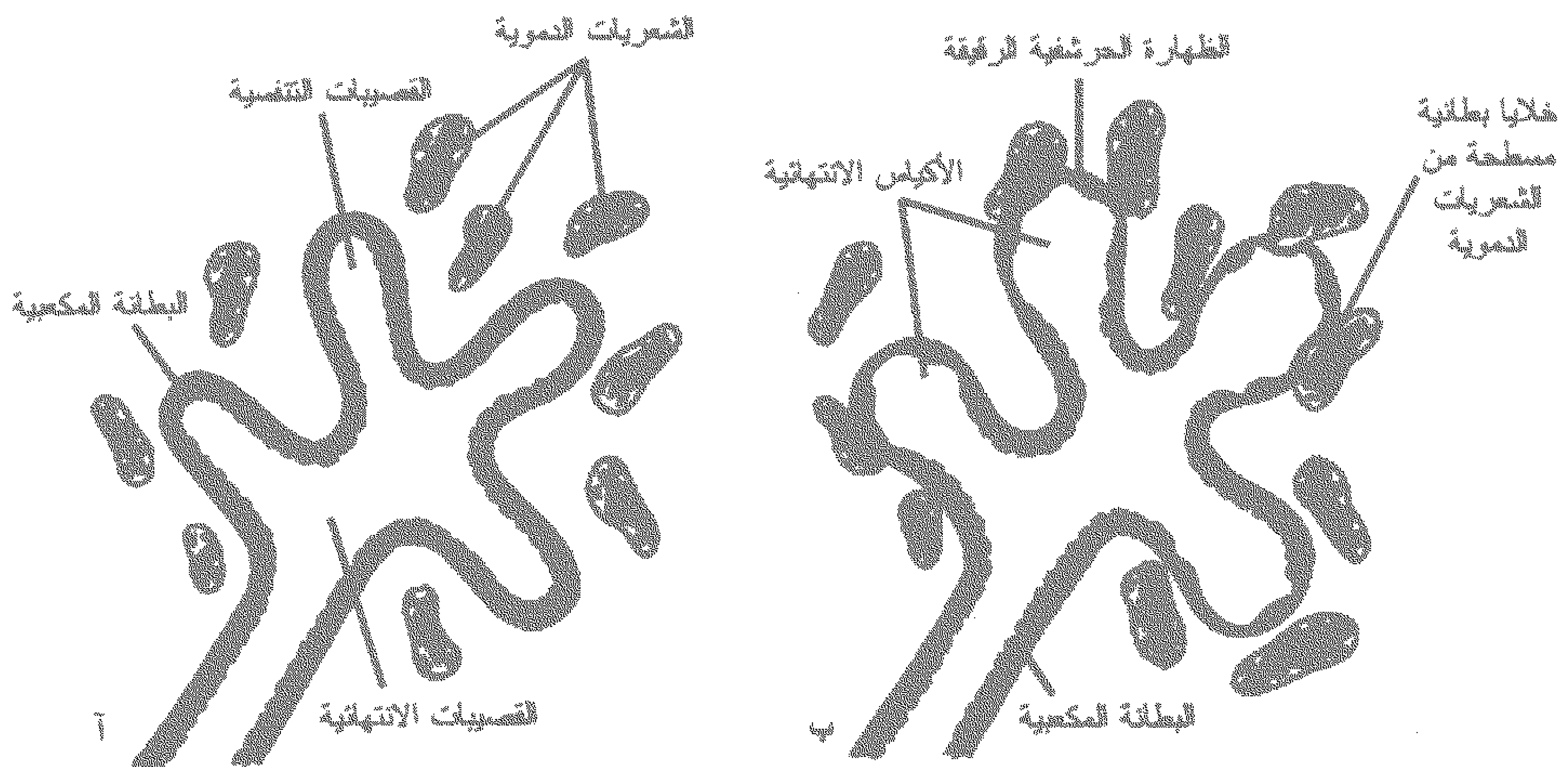


الشكل 7.12: حالما تنفصل القناتان التاموريتان الصفاقيتان عن الجوفين التاموري والصفاقي على التوالي تتمدد الرئتان في جوف الجنب. لاحظ الجنب الحَشَوِيّ والجداري والجوف الجنبـــي المحدد بينهما. ويمتد الجنب الحَشَوِيّ فيما بين الفصوص الرئوية.

نُضْجُ الرِّئَتينِ (الجدول 1.12) Maturation of the Lungs (Table 12.1)

تنقسم القصيبات باستمرار إلى قنيوات أكثر صغراً حتـــى الشهر السابع قبل الولادة (الطور القنيوي) (الشكل 8.12آ) وتزداد التوعية على نحو ثابت. ويصبح التنفس ممكناً عندما تتغير بعض خلايا القصيبات التنفسية المكعبية إلى خلايا رقيقة ومسطحة (الشكل 8.12ب).

وتترافق هذه الخلايا صميمياً بشعريات دموية ولمفاوية متعددة وتعرف الأحياز المحيطة بها بالأكياس الانتهائية أو الأسناخ الأولية. وتوجد أثناء الشهر السابع أعداد كافية من الشعريات لضمان التبادل الغازي الكافي ويصبح الطفل الخديج (المبتسر) قادراً على الحياة والبقيا.



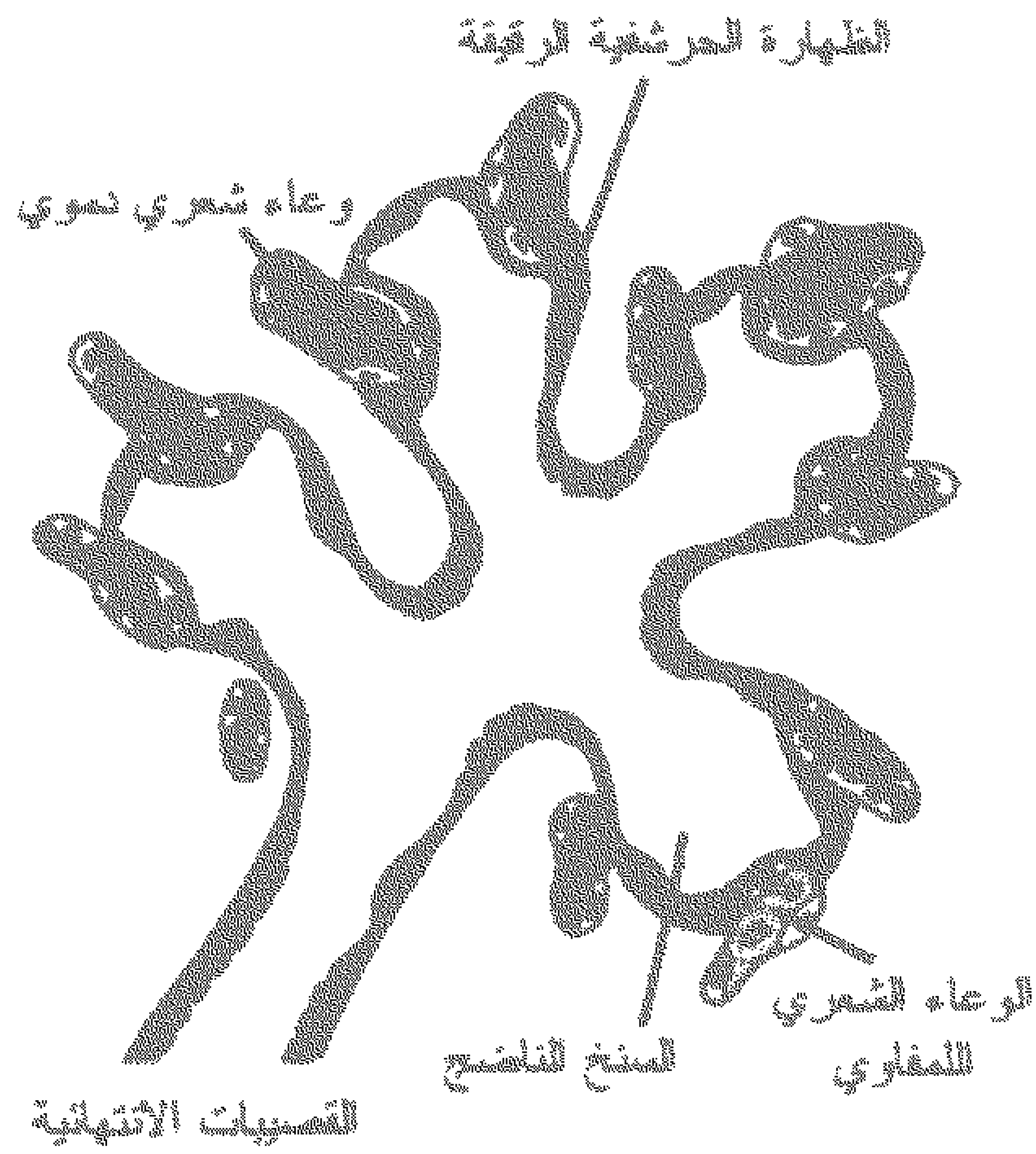
الشكل 8.12: التطور الهستولوجي والوظيفي للرئتين آ. تنتهي الفترة القنوية من 26.16 أسبوعاً، لاحظ أنّ الخلايا المكعبية تبطن القصيبات التنفسية. **ب**. تبدأ الفترة الكيسية الانتهائية في نهاية الشهر السادس وبداية الشهر السابع قبل الولادة. تصبح الخلايا المكعبية رقيقة جداً وترتبط على نحو وثيق ببطانة الشعريات الدموية واللمفاوية أو تشكل الأكياس الانتهائية (الأسناخ الأولية).

الجدول 1.12: نضج الرئتين

الفترة الغدية الكاذبة	5-16 أسبوعاً	يستمر التشعب لتشكيل القصيبات الانتهائية، ولا توجد قصيبات أو أسناخ.
الفترة القنوية	16-26 أسبوعاً	تنقسم كل قصيبة انتهائية إلى قصيبتين تنفسيتين أو أكثر، والتي تنقسم بدورها إلى 3-6 قنوات سنخية.
فترة الكيس الانتهائي	26 أسبوعاً وحتى الولادة	تتشكل الأكياس الانتهائية (الأسناخ الأولية) وتوطد الشعريات التماس الصميمي.
الفترة السنخية	8 أشهر حتى الطفولة	تمتلك الأسناخ الناضجة تماسات متطورة تماماً من الشعريات الظهارية البطانية.

ويزداد عدد الأكياس الانتهائية بثبات أثناء الشهرين الأخيرين قبل الولادة ولعدة سنوات بعد ذلك. وبالإضافة إلى ذلك فإنّ الخلايا التي تبطن الأكياس وتعرف باسم **الخلايا**

الظهارية السنخية من النمط الأول تصبح أرقَّ وتحيط بالشعريات المتبارزة في الأكياس الانتهائية (الشكل 9.12). يشكل هذا الاتصال الصميمي بين الخلايا الظهارية والبطانية الحائل الدموي- الهوائي. ولا يوجد سنخ ناضج قبل الولادة. وبالإضافة إلى الخلايا البطانية والخلايا الظهارية السنخية المسطحة يتطور نمط خلوي آخر في نهاية الشهر السادس وهي الخلايا الظهارية السنخية من النمط II. وهي التـــي تنتج السورفاكتانت **Surfactant** كسائل غنـــي بالفسفولبيدات قادر على خفض التوتر السطحي في الوجه السنخي الهوائي.



الشكل 9.12: النسيج الرئوي عند الوليد، لاحظ الخلايا الظهارية الحرشفية الرقيقة (تعرف أيضاً بالخلايا الظهارية السنخية، النمط I) وتحيط بالشعريات المتبارزة في الأسناخ الناضجة.

تكون قبل الولادة الرئتان ممتلئتين بسائل يحتوي على تركيز عالٍ من الكلوريد، وعلى قليل من البروتين وبعض المخاط من الغدد القصبية، السورفاكتانت **Surfactant** من الخلايا الظهارية السنخية (نمط II). ويزداد مقدار السورفاكتانت **Surfactant** في السائل ولاسيما أثناء الأسبوعين الأخيرين قبل الولادة.

تبدأ **الحركات التنفسية الجنينية** قبل الولادة وتسبب شفط السائل السَّلَويّ. وإنَّ هذه الحركات هامة لتنبيه تطور الرئتين وتكييف حالة العضلات التنفسية. وعندما يبدأ التنفس أثناء الولادة فإنَّ معظم سوائل الرئة تمتص بسرعة بوساطة الشعريات الدموية واللمفاوية، ومن المحتمل قذف كمية قليلة منها عن طريق الرغامى والقصبات أثناء الولادة. وعندما يرتشف

السائل من الأكياس السنخية يبقى السورفاكتانت مترسباً كطبقة رقيقة فسفولبيدية على الأغشية الخلوية السنخية. ومع دخول الهواء إلى السنخ مع النفس الأول تمنع طبقة السورفاكتانت Surfactant تطور حدوث وجيهة هوائية مائية (دم) ذات توتر سطحي عالٍ. وبدون طبقة السورفاكتانت Surfactant الدهنية سينخمص السنخ أثناء الزفير (الانخماص).

تسحب الحركات التنفسية بعد الولادة الهواء إلى داخل الرئتين اللتين تتمددان وتملآن الجوف الجنبـــي. ومع أنّ الأسناخ تزداد حجماً إلاّ أن نمو الرئتين بعد الولادة ينجم أساساً عن زيادة عدد القصيبات والأسناخ الرئوية التنفسية. ويقدر بأنّ سُدُس عدد الأسناخ عند البالغ تكون موجودة عند الولادة وأما باقي الأسناخ فتتشكل أثناء أول عشر سنوات بعد الولادة نتيجة استمرار تشكل أسناخ أولية جديدة.

علاقات سريريّة CLINICAL CORRELATES

إنّ السورفاكتانت Surfactant هام على نحو خاص لبقيا الطفل المبتسر (الخديج). فعندما يكون السورفاكتانت Surfactant غير كاف فإنّ توتر سطح الغشاء بين الهواء والماء (الدم) يصبح مرتفعاً فيسبب اختطاراً كبيراً لانخماص الأسناخ أثناء الزفير. وكنتيجة لذلك تتطور حالة متلازمة RDS الضائقة التنفسية، وهو سبب شائع لموت الأطفال المبتسرين، تحتوي الأسناخ المنخمصة جزئياً في هذه الحالات على سائل ذي محتوى بروتينـــي عالٍ كالأغشية الهيالينية الكثيرة والأجسام الصفائحية التـــي قد تكون مشتقة من طبقة السورفاكتانت Surfactant. تعدُّ **متلازمة الضائقة التنفسية** المعروفة أيضاً باسم **داء الأغشية الهيالينية** مسؤولة عن 20% من وفيات الولدان. وإنّ تطور التصنيع الحديث لمادة السورفاكتانت Surfactant ومعالجة الخدَّج (المبتسرين) بالقشرانيات السكرية (الغليكوكورتيكويدات) لتحريض إنتاج السورفاكتانت Surfactant قد أنقص نسبة الوفيات المترافقة بمتلازمة الضائقة التنفسية وسمح ببقيا بعض الأطفال الذين يولدون في سن 5.5 شهراً من الحمل.

ومع أنّ الكثير من شذوذات الرئة والشجرة القصبية قد وصفت (كالرغامى ذات النهاية العمياء مع غياب الرئتين وعدم تخلق إحدى الرئتين) فإنّ معظم هذه الشذوذات الكبيرة نادر. والأشيع حدوث شذوذات تقسم القصبات، ويسبب بعضها فرط تعدد الفصيصات. ولهذه

الاختلافات في الشجرة القصبية أثر وظيفي قليل الأهمية لكنها قد تسبب صعوبات غير متوقعة أثناء التنظير القصبـــي.

والأكثر إثارة هي حالة انتباذ الفصوص الرئوية التـــي تنشأ عن الرغامى أو المريء. ويعتقد بأنَّ هذه الفصوص تتشكل من البراعم التنفسية الإضافية من المعى الأمامي وتنشأ بطريقة مستقلة عن الجهاز التنفسي الرئيسي.

وأهم الحالات السريرية هي أكياس الرئة الخلقية، التـــي تتشكل بتوسع القصيبات الانتهائية أو القصيبات الأكبر منها. وقد تكون هذه الكيسات صغيرة ومتعددة تعطي الرئة **منظر عش النحل** في الصورة الشعاعية البسيطة، وقد تكون محددة بكيسة واحدة أو أكثر من واحدة كبيرة. وعادةً ما يكون نزح التراكيب الكيسية الرئوية ضعيفاً وكثيراً ما تسبب العدوى المزمنة.

ملخّص Summary

إنَّ **الجهاز التنفسي** هو نمو خارجي للجدار البطنـــي من المعى الأمامي، وتنشأ ظهارة الـــنجرة والرغامى والقصبات والأسناخ من الأديـــم الباطن. بـــينما تنشأ التراكيب الغضروفية والعضلية والنسيج الضام من الأديم المتوسط. يفصل **الحاجز الرغامي المريئي** في الأسبوع الرابع من التطور الرغامى عن المعى الأمامي مما يقسم المعى الأمامي إلى برعم رئوي أمامياً ومريئي خلفياً. ويستمر الاتصال بين الاثنين عبر الحنجرة التـــي تتشكل من نسيج من القوسين البلعوميين الرابع والسادس. ويتطور البرعم الرئوي إلى قصبتين. وتشكل اليمنـــى منها ثلاث قصيبات ثانوية وثلاث فصوص ، بينما تشكل اليسرى قصبتين ثانويتين وفصين. وإنَّ التجزئة الخاطئة للمعى الأمامي بوساطة الحاجز الرغامي المريئي تسبب الرتق المريئي والنواسير الرغامية المريئية (الشكل 3.12).

وبعد الطور الغدي الكاذب (الأسبوع 5-16) والقنيوي (الأسبوع 16-26) تتغير الخلايا المكعبية التـــي تبطن القصيبات لتصبح خلايا رقيقة ومسطحة، هي الخلايا الظهارية السنخية نمط I، وهي ترتبط صميمياً بالأوعية الشعرية الدموية واللمفاوية. ويصبح التبادل الغازي بين الدم والهواء في الشهر السابع ضمن الأسناخ الأولية ممكناً. وتمتلئ الرئتان قبل الولادة بسائل

قليل البروتين وبعض المخاط السورفاكتانت Surfactant. والذي تنتجه الخلايا الظهارية السنخية نمط II، ويشكل غلافاً من الفسفولبيد على الأغشية السنخية. ويرتشف السائل الرئوي عند بداية التنفس باستثناء غلاف السورفاكتانت Surfactant والذي يمنع حدوث انخماص الأسناخ أثناء الزفير لأنه ينقص التوتر السطحي للسطح الداخلي الشعري الهوائي - الدموي. وإنّ غياب السورفاكتانت Surfactant أو عدم كفايته لدى الوليد المبتسر يسبب متلازمة الضائقة التنفسية (RDS) نتيجة انخماص الأسناخ الأولية (داء الأغشية الهيالينية).

وتنمو الرئتان بعد الولادة على نحو أساسي بسبب زيادة عدد القصيبات التنفسية والأسناخ وليس نتيجة زيادة حجم الأسناخ. وتتكون الأسناخ الجديدة أثناء السنوات العشر الأولى بعد الولادة.

مشاكل للحل

1. *أظهر تخطيط الصدى قبل الولادة استسقاء سلوياً، وعند الولادة كان لدى الطفل سائل فائض في فمه، ما نمط العيب الولادي الذي قد يكون موجوداً؟ وما منشؤه جنينياً؟ وهل ستفحص الوليد بعناية لتحري عيوب ولادية أخرى؟ لماذا؟*
2. *طفل ولد في الشهر السادس من حمله ولديه اضطرابات تنفسية، لماذا؟*

قراءات مقترحة

Bellusci S, et al.: Fibroblast growth factor 10 (FGF 10) and branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Development* 124:4867, 1997.

Endo H, Oka T: An immunohistochemical study of bronchial cells producing surfactant protein A in the developing human fetal lung. *Early Hum Dev* 25:149, 1991.

Kozuma S, Nemoto A, Okai T, Mizuno M: Maturational sequence of fetal breathing movements. *Biol Neonate* 60(suppl 1):36, 1991.

Shannon JM, Nielson LD, Gebb SA, Randell SH: Mesenchyme specifies epithelial differentiation in reciprocal recombinants of embryonic lung and trachea. *Dev Dynam* 212:482, 1998.

Whitsett JA: Molecular aspects of the pulmonary surfactant system in the newborn. *In* Chernick V, Mellins RB (eds): *Basic Mechanisms of Pediatric Respiratory Disease: Cellular and Integrative.* Philadelphia, BC Decker, 1991.

الفصـــل الثالث عشر

الجهاز الهضمي Digestive System

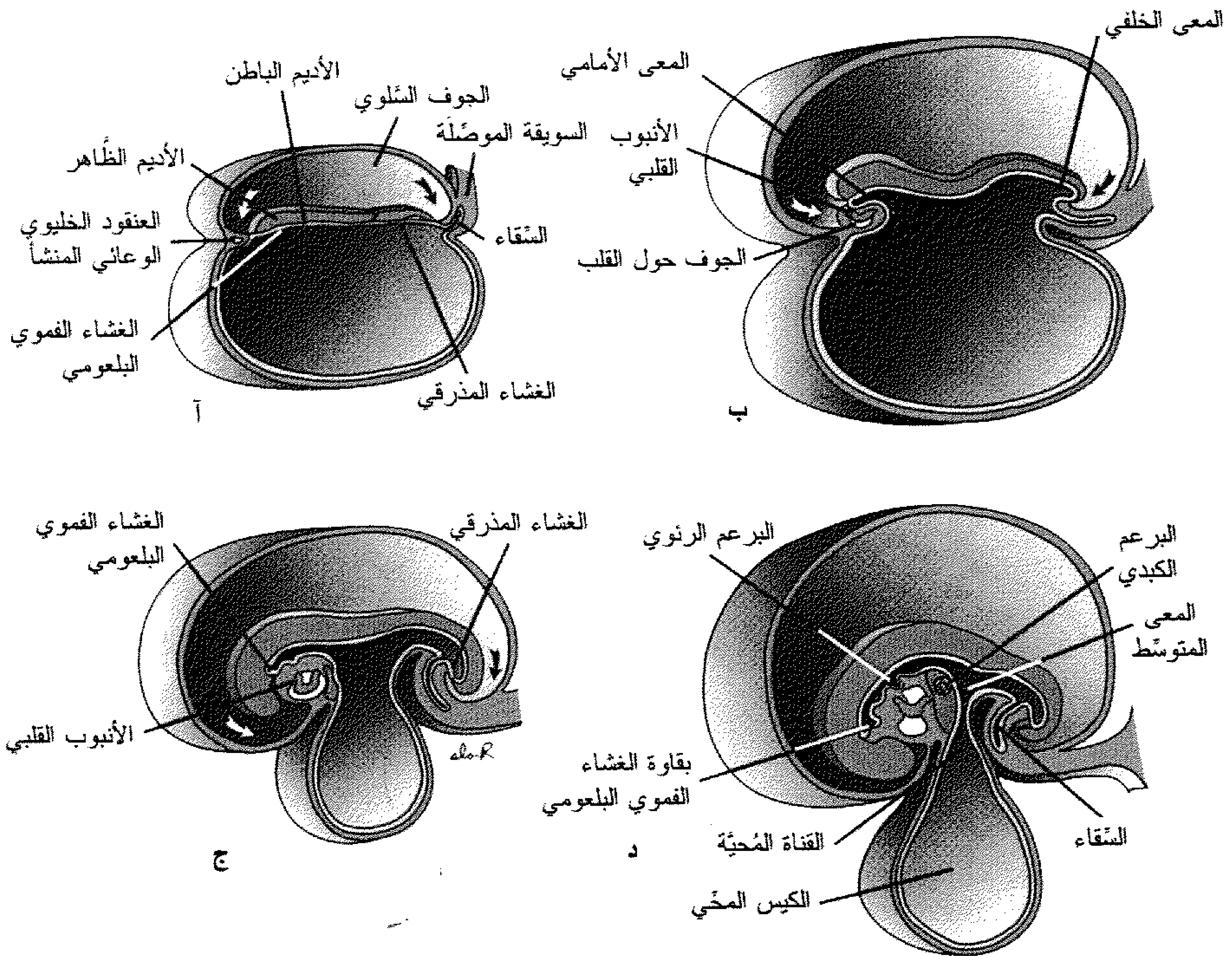
أقسام الأنبوب المعوي visions of the Gut Tube

يتطّوى الجـــنين انطواءاً رأسياً ذنبياً وجانبياً، ونتيجة لهذا الانطواء فإنّ جزءاً من جوف الكـــيس المحّي المبطّن بالأديم الباطن يندخل ضمن الـــمضغة مشكلاً بذلك **المِعَى البدائـــي Primitive gut** ، وأمّا الجزءان الآخران من الجوف المبطّن بالأديم الباطن، وهما **الكيس المحي yolk sac** والسّقاء **allantois** ، فيبقيان خارج المضغة(الشكل1.13 آ – د).

في الجزئين الرأسي والذّنبـــي من المضغة، يشكل المِعَى البدائي أنبوباً بنهاية عمياء، هو **المِعَى الأمامـــي foregut** و**المِعَى المؤخـــر hindgut** على التوالي. ويبقى الجزء المتوسط وهو المِعَى المتوسّط tugdim على اتصال مؤقت بالكيس المحّي بوساطة **القناة المحيّة tcud enilletiv** أو **السويقة المحيّة klats kloy** (الشكل)د1.13 .

عـــادةً ما يناقش نماء المِعَى البدائي ومشتقاتـــه على أربعة مستويـــات هي: (آ) **المِعَى البلعومـــي pharyngeal gut** أو **البلعوم**، ويمتد من الغشاء

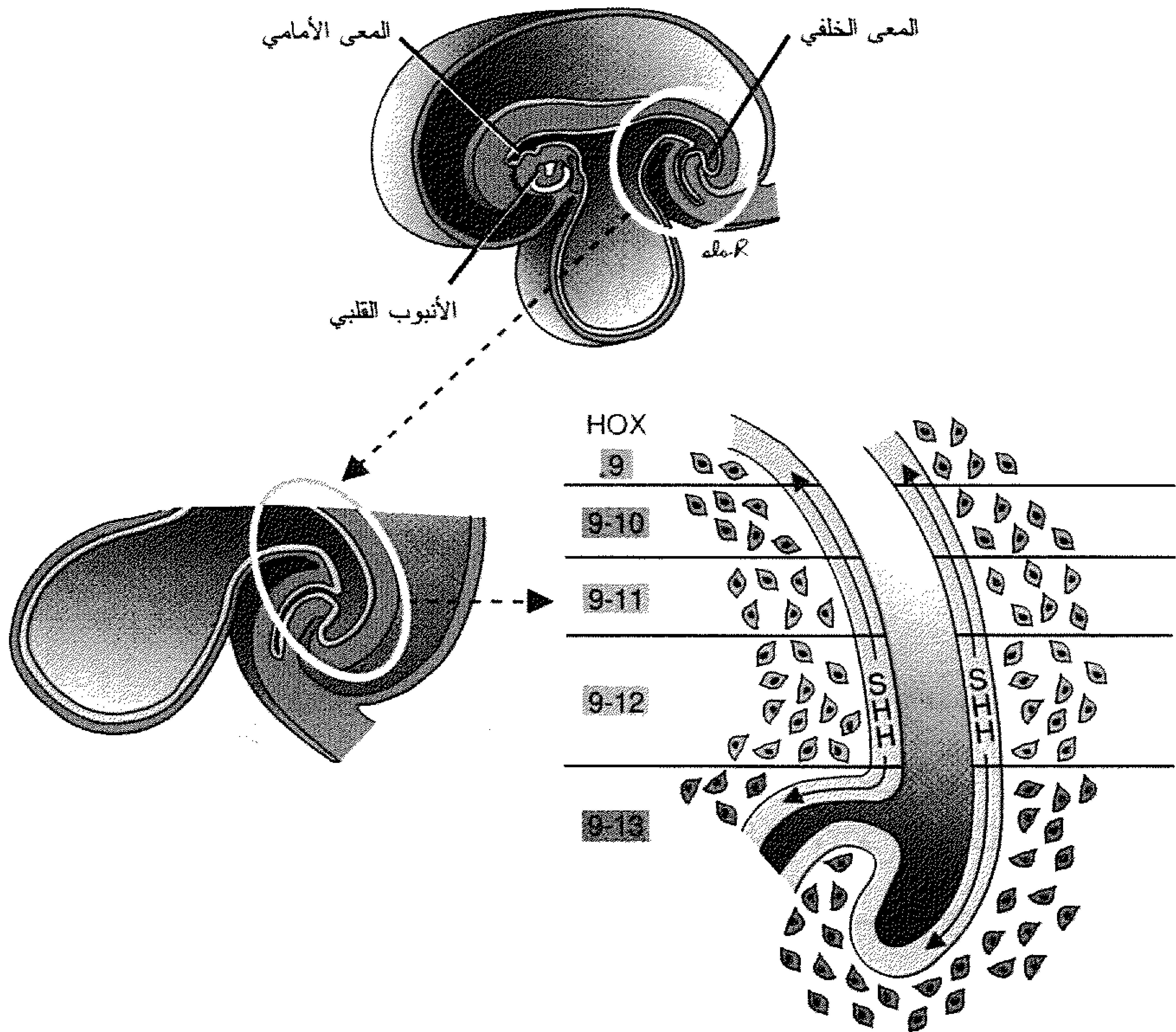
الفموي البلعومي إلى الرّتج الرّغامي القصبـــي (الشكل 1.13د), ولما كان هذا المستوى هام على وجه الخصوص في نماء الراس والعنق، فسيدرس في الفصل 15. (ب) **المِعَى الأمامي** يتوضع ذنبياً نسبة للأنبوب البلعومي ويمتد ذنبياً إلى حيث الناتئ الكبدي. (ج) **المِعَى المؤخّر** ويبدأ ذنبياً نسبة للبرعم الكبدي ويمتد إلى موصل ثلثي القولون المستعرض الأيمن مع ثلثه الأيسر عند البالغ. (د) يمتد **المِعَى المتوسط** من الثلث الأيسر للقولون المستعرض إلى الغشاء المَذْرَقي (الشكل 1.13) يشكل الأديم الباطن البطانة الظّهارية للسبيل الهضمي وينشأ عنه **متن parenchyma** الغدد، مثل الكبد والبنكرياس، بينما ينشأ العضل والنسيج الضام والمكوّنات الصفاقية في جدار المعي، عن الأديم المتوسط الحشوي.



الشكل 1.13: مقاطع سهمية عبر أجنّة في مراحل مختلفة من النماء تظهر تأثير الإنطواء الرأس الذنبـــي والجانبـــي على وضعية الجوف المبطّن بالأديم الباطن لاحظ تشكّل المِعَى الأمامي، المِعَى المتوسط، المِعَى المؤخّر: آ. مضغة، قبل الجسيدات. **ب**. مضغة بـــ 7 جُسيدات. ج. مضغة بـــ 14 جُسيدة. **د**. في نهاية الشهر الأوّل.

التناظم الجزيئي لنَماء الأنبوب المعوي
Molecular Regulation of Gut Tube Development

يعتمد تمايز النواحي المختلفة للمعى ومشتقاته على التآثر المتبادل بين الأديم الباطن (الظهارة) للأنبوب المعوي والأديم المتوسط الحشوي المحيط به. إذ يُحدِّد الأديم المتوسّط نمط البنية التـــي ستتشكّل، فعلى سبيل المثال تنشأ الرئتان في النّاحية الصدرية وينشأ القولون النازل من ناحية المِعَى المؤخّر، وذلك من خلال **الراموز *Hox* code** المشابه للذي يُؤسّس مـــحور الجسم الأمامي (القحفـــي) الخلفي (الذنبـــي). وينجم تحريض هذا الراموز



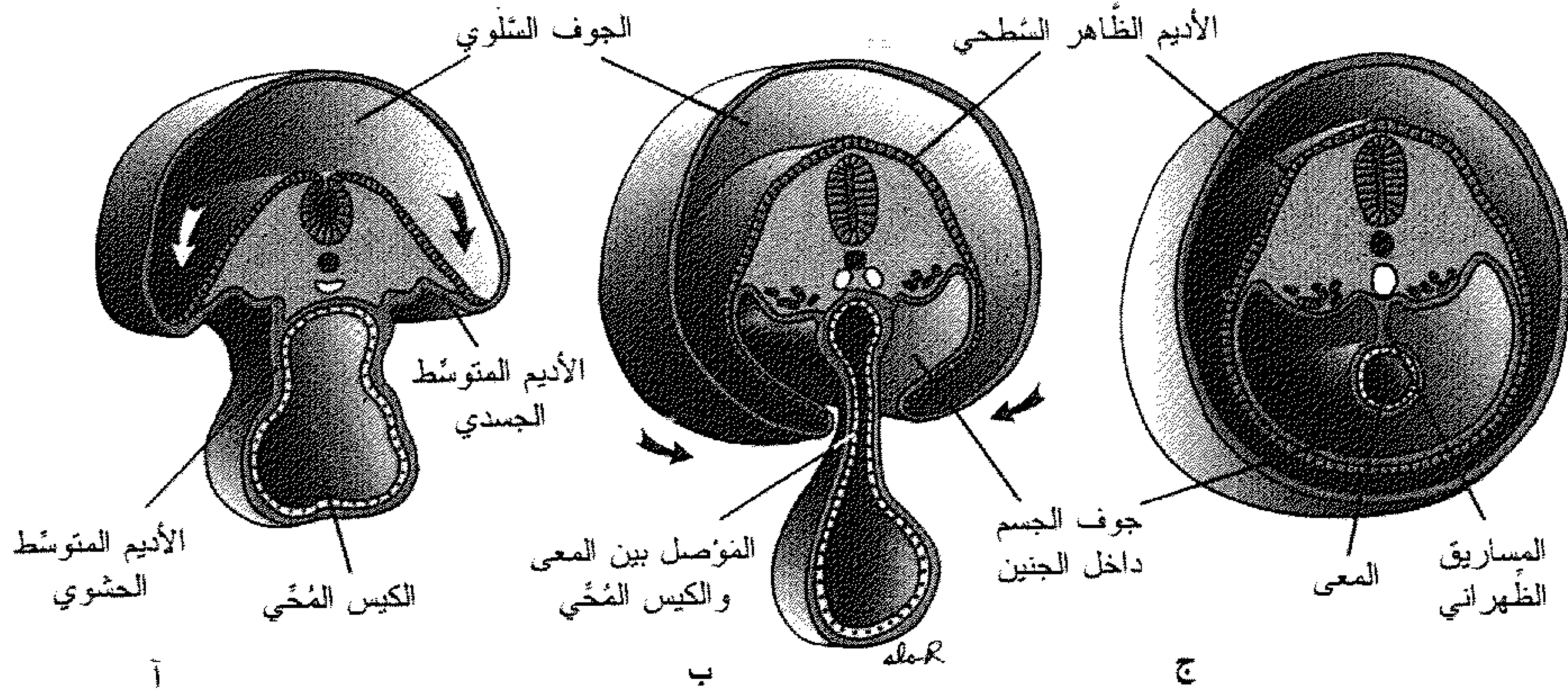
الشكل 2.13: رسوم تخطيطية لناحيتـــي المِعَى المتوسط والمؤخَّر، تُفرز الجين القنفذية الصوتية المحدثة للتخلّق من الأديم الباطن للمِعَى وتحرّض التأثير المتداخل لجينات HOX في الأديم المتوسّط المحيط. ومن ثمّ يبدأ تعبير HOX في سلسلة من الجينات التـــي (تأمر) الأديم الباطن للمِعَى كي يتمايز إلى الهويّات الناحيّة. وتبادل الإشارات بين النسيجين هو مثال عن التآثر بين الظِّهارة واللُّحْمَة المتوسطة.

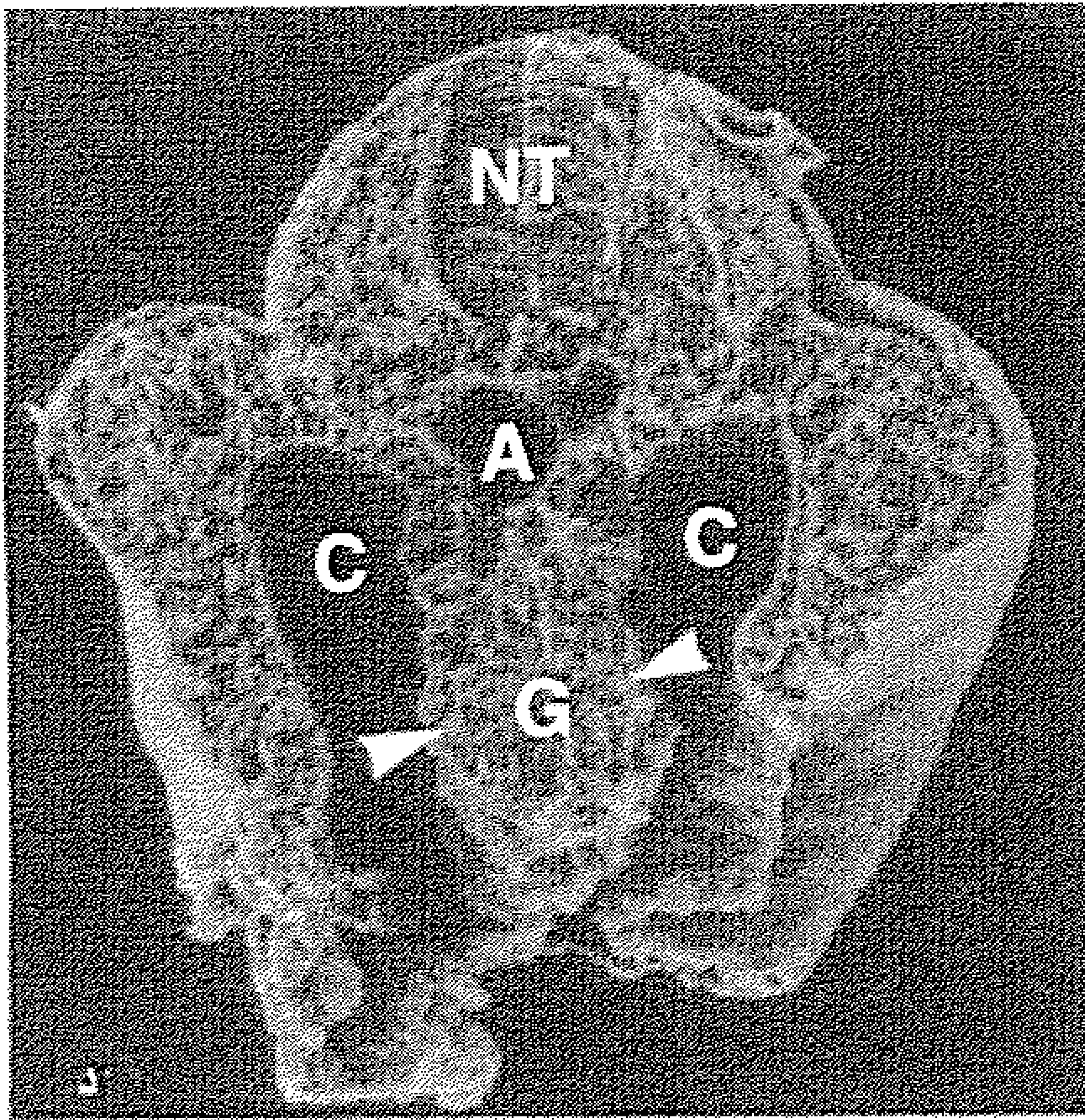
HOX عن تأثير ***القنفذ الصوتـــي*** ***sonic hedgehog (SHH)*** على كامل الأديم الباطن للمعى، ولذلك يؤدي تعبير SHH في الأديم الباطن للمعَى في منطقة المِعَى المتوسط والمِعَى المؤخر إلى تأثيرات متداخلة لراموز HOX على الأديم المتوسّط (الشكل 2.13) وحالما يُخصَّص الأديم المتوسّط بهذا الراموز، فإنّه يأمر الأديم الباطن ليشكّل مختلف مُكوِّنات نواحي المِعَى المتوسط والمؤخّر، بما في ذلك الأمعاء الدقيقة والأعور والقولون والمذرق (الشكل 2.13). وهناك تداخلات مشابهة مسؤولة عن تقسيم المِعَى الأمامي.

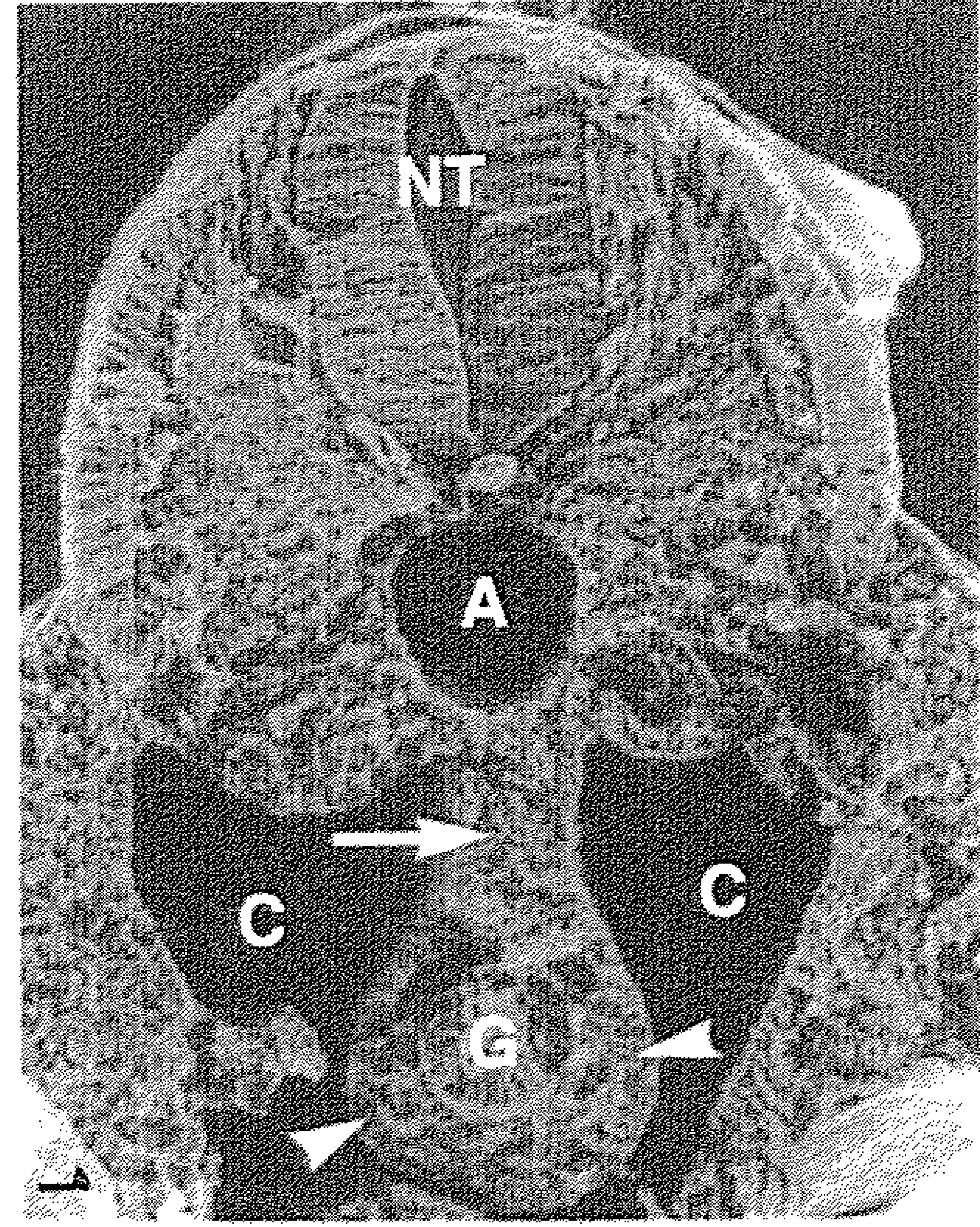
المساريق Mesenteries

تُعلّق أجزاء من الأنبوب المعوي ومشتقاته إلى جدار الجسم الظهري والبطنـــي بوساطة **المساريق**، وهو طبقة مزدوجة من الصّفاق (البريتوان) تحيط بعضو ما وتصله إلى جدار الجسم. تدعى مثل هذه الأعضاء ضمن **الصّفاق intraperitoneal** بينما الأعضاء التـــي تتوضع على الجدار الخلفي للجسم والمُغطّاة بالصّفاق على سطحها الأمامي فقط (مثال الكلوتان) تعد خلف **الصفاق** (**خلف البريتوان**) **retroperitoneal**. إنّ **الأربطة الصّفاقية** طبقات مزدوجة من الصّفاق (مساريق) تمر من عضو إلى آخر أو من عضو إلى جدار الجسم. وتُوفّر المساريق والأربطة طُرقاً للأوعية والأعصاب والأوعية اللمفية من الأحشاء وإليها (الشكلان 3.13 و 4.13).

بدايةً, يكون المِعَى الأمامي والمِعَى المتوسّط والمِعَى المؤخّر على تماس واسع مع اللُّحْمَة المتوسّطة للجدار البطنـــي الخلفي (الشكل 3.13) ومع الأسبوع الخامس، يضيق جسر النسيج الواصل بينهما، ويعلّق الجزء الذّنبـــي للمِعَى الأمامي والمِعَى المتوسّط، والجزء الأكبر من المِعَى المؤخَّر إلى الجدار البطنـــي بوساطة **المسراق الظّهرانـــي dorsal mesentery** (الأشكال 3.13ج 4.13) الذي يمتد من النهاية السفلية للمري إلى ناحية المذرق من المِعَى المؤخر. ويشكل في ناحية المعدة **مسراق المعدة الظَّهرانـــي** أو **الثرب الكبير greater omentum**, وفي منطقة الاثنا عشري يُشكّل **مسراق الإثنا عشري الظَّهرانـــي**، ويتشكل في منطقة القولون **مسراق القولون الظّهرانـــي**. بينما يُشكّل المسراق الظّهرانـــي للصائم واللفائفي المسراق المخصوص بهما **mesentery proper**.

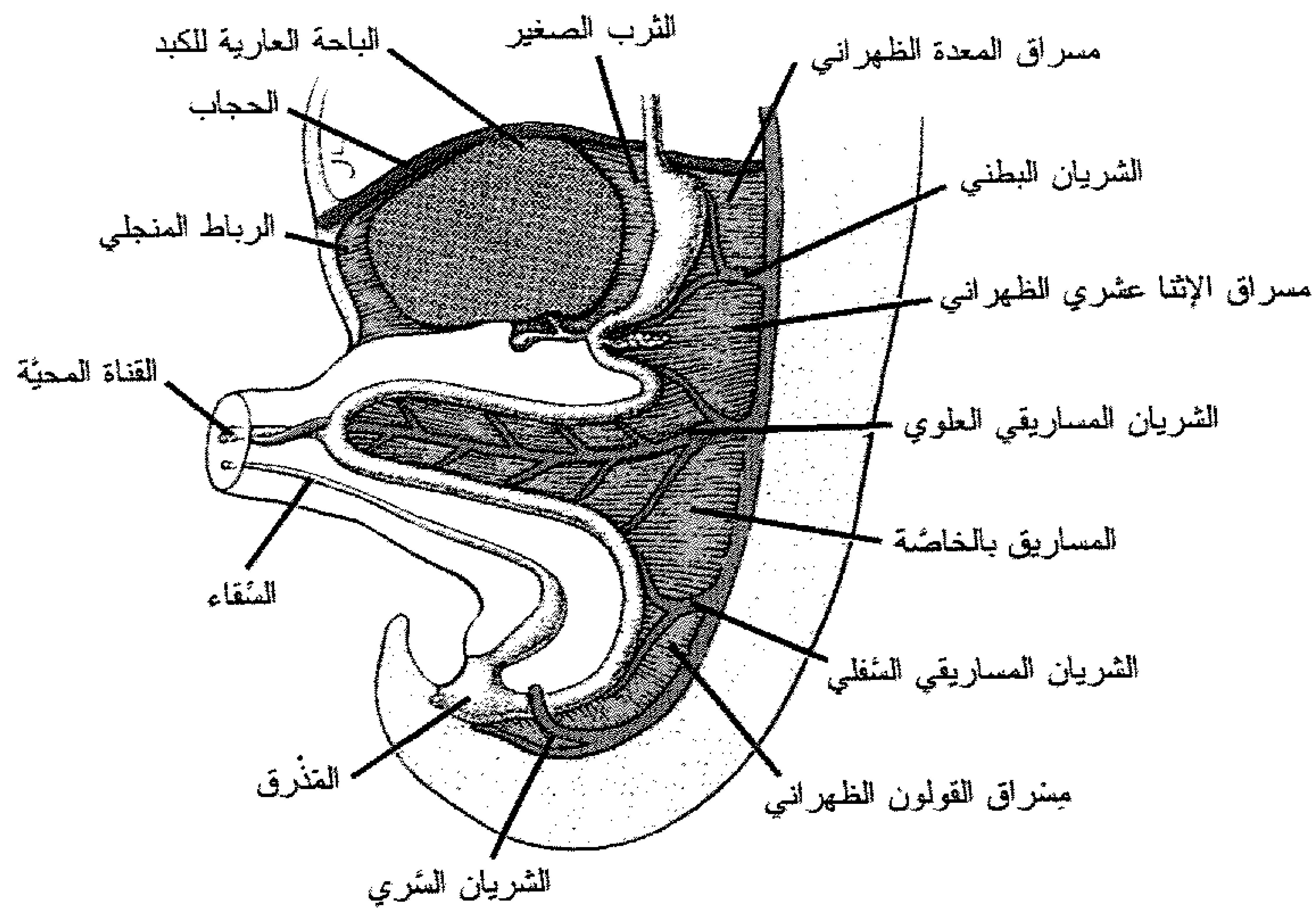






الشكل 3.13: مقاطع مستعرضة عبر أجنة في مراحل مختلفة من النماء: آ. الجوف داخل الجنين، المحاط بالطبقة الحشوية والجدارية لصفيحة الأديم المتوسّط الجانبية، وهو على اتصال مفتوح مع الجوف خارج الجنين. **ب**. الجوف داخل الجنين وقد فقد اتصاله الواسع مع الجوف خارج الجنين. ج. تلتحم في نهاية الأسبوع الرابع طبقات الأديم المتوسط الحشوية عند الخط المتوسّط وتشكّل غشاءً مزدوج الطّبقة (المسراق الظّهرانـــي) بين النصفين الأيمن والأيسر لجوف الجسم. يوجد المسراق البطنانـــي في ناحية الحاجز المستعرض فقط (لا يُرى). **د**. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر في الدور نفسه تقريباً كما في **ب**. الأديم المتوسط (رؤوس الأسهم) تحيط بالأنبوب المعوي (G) وتُعلّقهُ من جدار الجسم الخلفي إلى ضمن جوف الجسم (C). **هـ**. صورة بالمجهر الإلكترونـــي لجنين فأر في المرحلة نفسها تقريباً المشاهدة في ج. يُعلّق الأديم المتوسّط الأنبوب المعوي من جدار الجسم الخلفي إلى ضمن جوف البطن (C) وَيرِّقُ لِيُشكّل المسراق الظّهرانـــي (السهم)، NT الأنبوب العصبـــي، A الأبهر الظّهرانـــي.

تُشتَق المساريق البَطْنانيّة Ventral mesentery, التـــي تُوجد فقط في ناحية الجزء الإنتهائي للمري والمعدة والجزء العلوي للاثنا عشري (الشكل 4.13)، تشتق من **الحاجز المستعرض septum transversum**. يؤدي نمو الكبد إلى داخل اللُّحْمَة المتوسطة للحاجز المستعرض، إلى تقسيم المساريق البطنانية إلى: (آ) **الثرب الصغير lesser omentum** الذي يمتد من الجزء السفلي للمري، والمعدة، والجزء العلوي من الإثنا عشري إلى الكبد. و(ب) **الرباط المنجلي**، الذي يمتد من الكبد إلى جدار الجسم البطنـــي (الشكل 4.13).



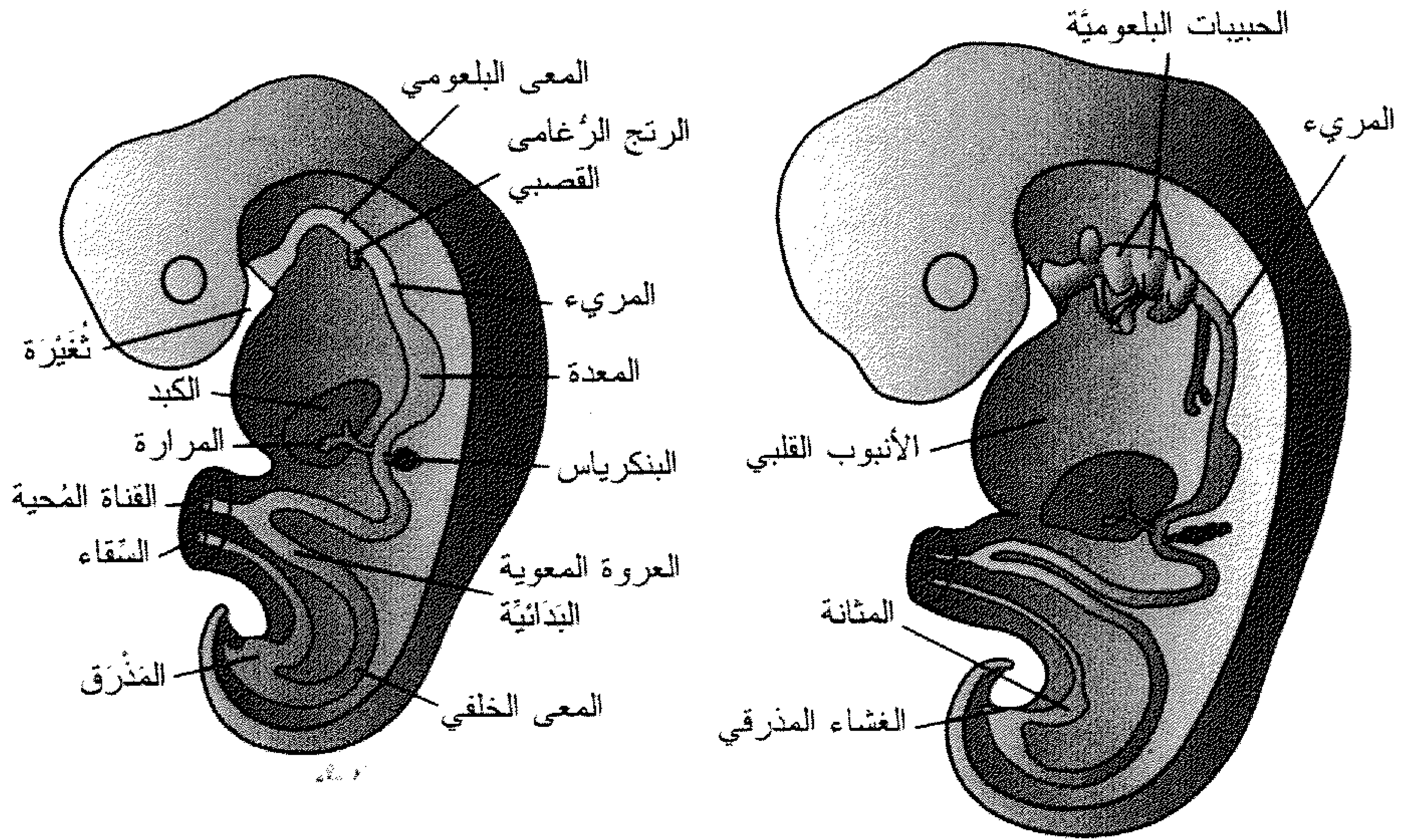
الشكل 4.13: المساريق البطنانيّة والظهرانيّة البدائية، يتصل الكبد إلى جدار البطن البطنانـــي وإلى المعدة بوساطة الرّباط المنجلي والثّرب الصغير، على التوالي، يسير الشريان المساريقي العلوي عبر المساريق الحقيقية ويستمر باتجاه الكيس المُحّيّ مشكلاً الشريان المُحّيّ.

المعَى الأمامي Foregut

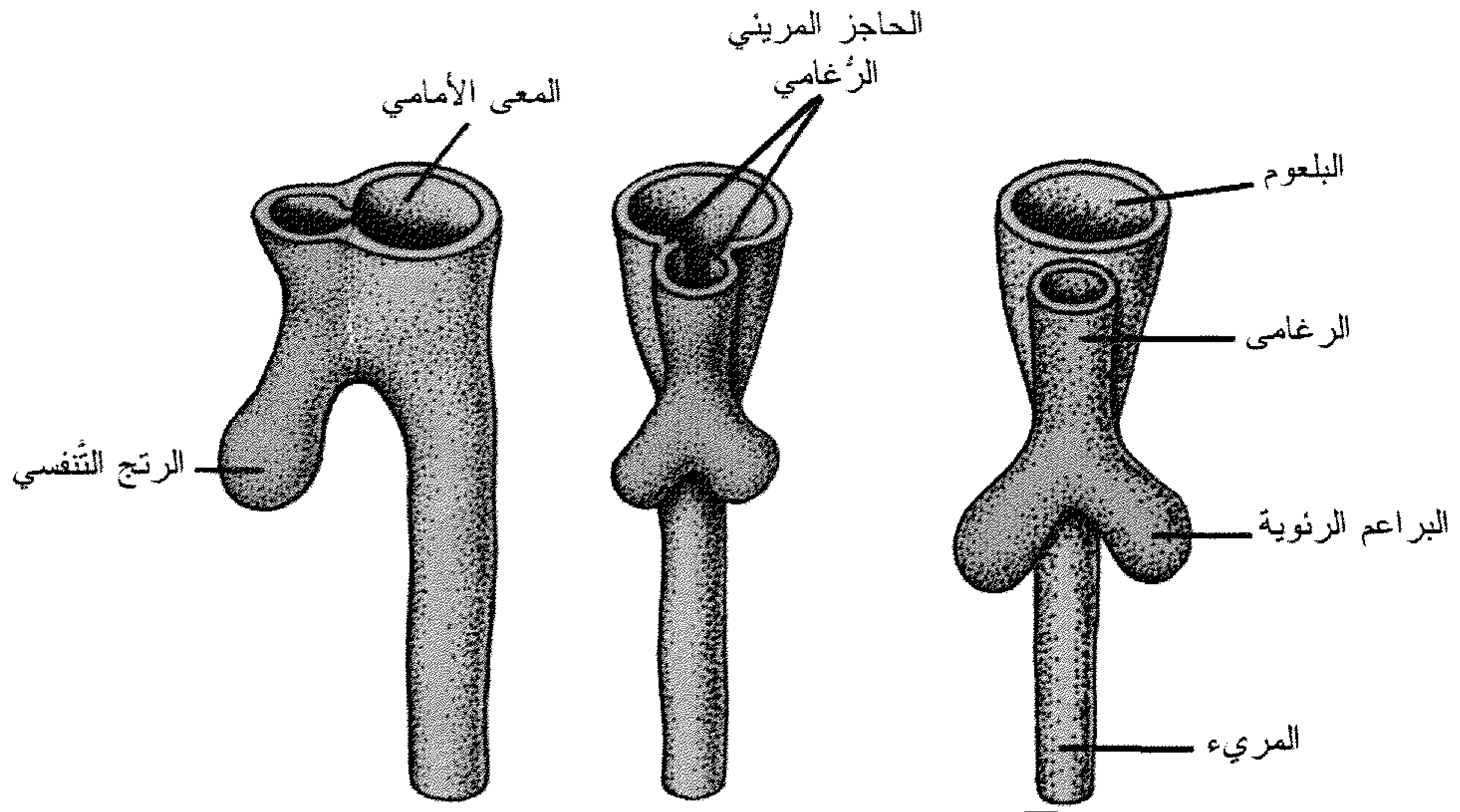
المريء Esophagus

عندما يصبح الجنين بعمر (4) أسابيع تقريباً، يظهر **الرتج التنفسي respiratory diverticulun (برعم الرئة) lung bud** في الجدار البطنانـــي للمعَى الأمامي عند حدّه مع المعَى البلعومي (الشكل 5.13) يُجزّئ **الحاجز الرُغامي** المريئي هذا **الرتج** تدريجياً من الجزء الظهرانـــي للمعَى الأمامي (الشكل 6.13) وينقسم المعَى الأمامي بهذه الطريقة إلى جزء

بطنانـــي، هو **المنشم التنفسي respiratory primordium** وجزء ظهرانـــي هو **المريء** (انظر الفصل 12).



الشكل 5.13: جنين في: آ. الأسبوع الرابع **ب**. الأسبوع الخامس من النماء يُظهر تَشكُّل السبيل المعدي المعوي ومختلف المشتقات الناشئة من الطبقة المنتشة للأدم الباطن.



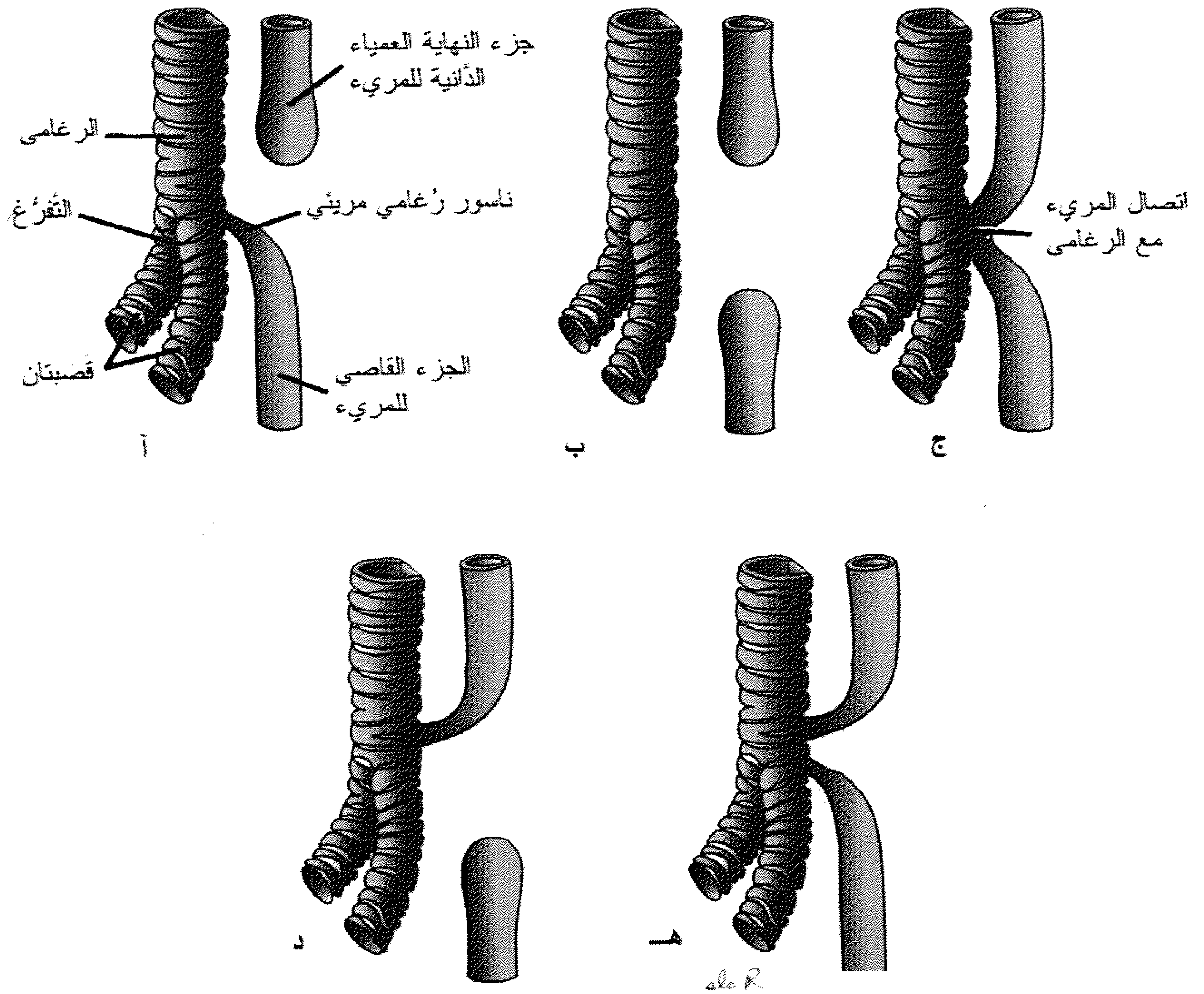
الشكل 6.13: مراحل متتالية من نماء الرّتج التنفسي والمريء خلال تجزؤ المِعَى الأمامي. آ. في نهاية الأسبوع الثالث (منظر جانبـــي). **ب** و **ج**. أثناء الأسبوع الرابع (منظر بطنانـــي).

يكون المريء في البداية قصيراً (الشكل 5.13آ) لكن مع نزول القلب والرئتين يزداد طوله تدريجياً (الشكل 5.13ب). تكون الطبقة العضلية، التـــي تتشكّل من اللُّحْمَة المتوسّطة الحشوية، مخطّطةً في ثلثيها العلويين ومُعصَّبة بالمبهم، بينما تكون الطبقة العضلية ملساء في الثلث السفلي ومُعَصَّبة بالضفيرة الحشوية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات مريئية Esophageal Abnormalities

رَتَق المريء Esophageal atrsia و/أو **الناسور الرّغامي المريئي tracheoesophageal fistula** تنجم إمّا عن انحراف خلفي عفوي للحاجز الرّغامي المريئي أو عن عامل ميكانيكي ما يدفع الجدار الظهرانـــي للمِعَى الأمامي إلى الأمام. ينتهي الجزء الدّانـــي للمريء في أشيع



الشكل 7.13: الأشكال المختلفة لرَتَق المريء و/أو الناسور الرّغامي المريئي مرتبة حسب معدّل الحدوث آ. 90%, **ب**. 4%, **ج**. 4%, **د**. 1%, **هـ**. 1%.

أشكاله على شكل كيس مغلق، ويتصل الجزء القاصي إلى الرّغامى بقناة ضيّقة مباشرة فوق تفرّعها (الشكل7.13 آ) وتحدث الأنماط الأخرى للعيوب في هذه النّاحية بنسبة أقل بكثير (الشكل 7.13 ب — هـ) (انظر الفصل 12).

يمنع رَتَقُ المريء المرورَ السوي للسائل السَّلَوي إلى داخل الأمعاء، ممّا يؤدي لتراكم مفرط للسائل في الكيس السَلَوي (**مَوَه السَّلَى polyhydramnios**). إضافة للرّتوق، يمكن أن تكون لمعة المريء ضيّقة، فالحالة **تضيّق مريء esophageal stenosis** وعادةً ما تكون في الثلث السّفلي. يمكن أن ينجم التضيّق عن تَقَنٍّ recanalization غير تام، أو شذوذات وعائية، أو حوادث تُعيق جريان الدّم. وأحياناً يفشل المريء في استطالته بدرجة كافية، فتنسحب المعدة عبر الفُرجة المريئية من خلال الحجاب، وتكون النتيجة حدوث **فتق فُرْجَوي خلقي Congenital hiatal hernia**.

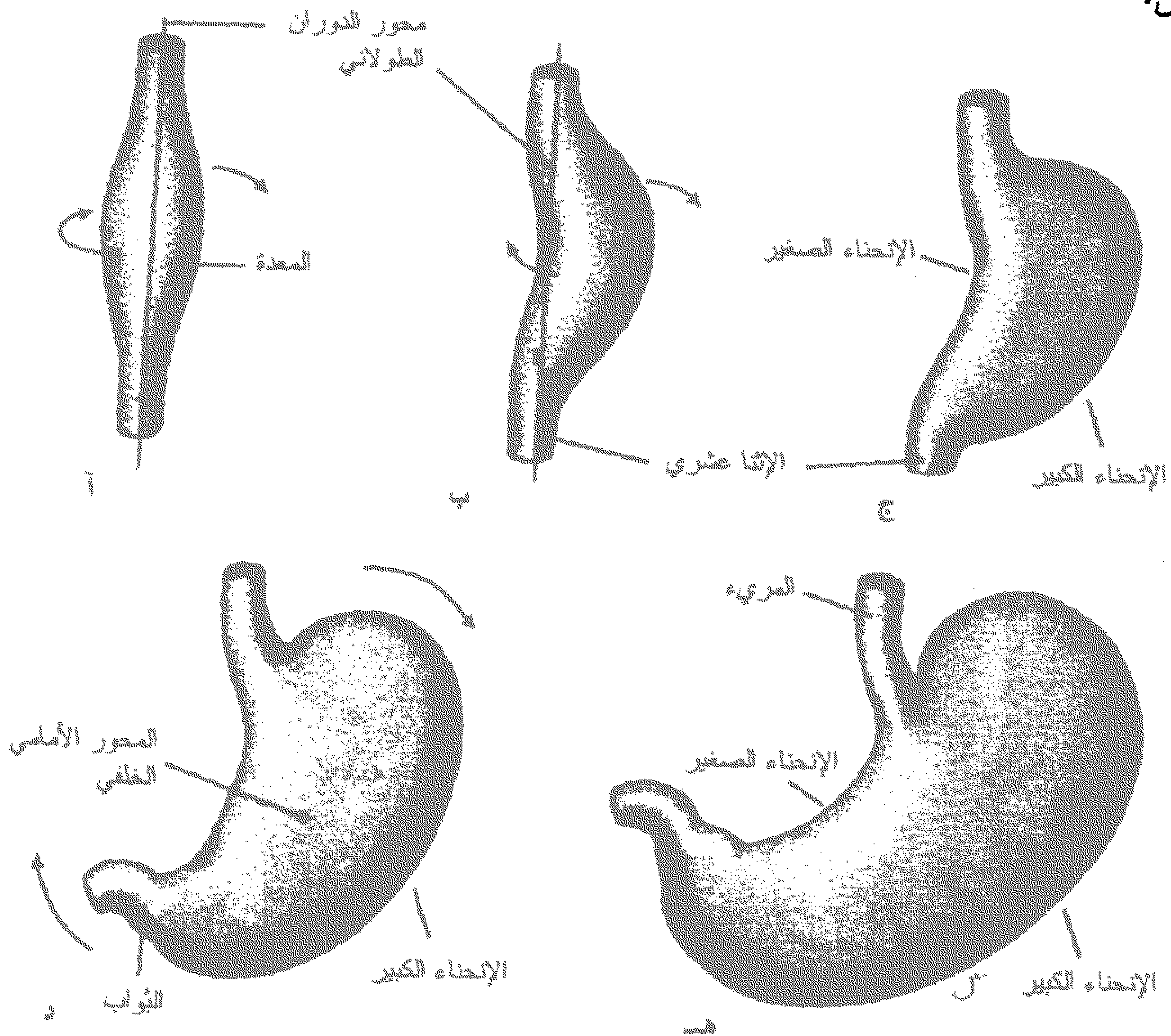
المعدة STOMACH

تظهر المعدة على شكل توسّع مغزلي في المِعَى الأمامي خلال الأسبوع الرابع من النّماء (الشكل 8.13) وخلال الأسابيع التّالية، يتغير مظهرها ووضعيّتها كثيراً نتيجة لسرعات مختلفة من النّمو في نواحي مختلفة من جدارها ونتيجة لتبدّلات في مواضع الأعضاء المحيطة بها. تُفسَّر تبدّلات وضعية المعدة بسهولة أكبر إذا ما افترضنا أنّها تدور حول محور طولانــي ومحور أمامي خلفي (الشكل 8.13).

تدور المعدة حوالي 90° باتجاه عقارب السّاعة حول محورها الطّولي، وبذلك يتجّه جانبها الأيسر إلى الأمام ويتجّه جانبها الأيمن إلى الخلف (الشكل 8.13آ–ج). وبهذا يصبح العصب المبهم الأيسر الآن مُعَصِّباً للجدار الأمامي، وكان في البداية مُعَصِّباً للجانب الأيسر من المعدة، وعلى نحو مشابه، يُعصِّب العصب المبهم الأيمن الجدارَ الخلفي. وخلال هذا الدوران ينمو الجدار الخلفي الأصلي للمعدة بسرعة أكبر من نمو الجزء الأمامي، فيتشكّل **الإنحناء الكبير والانحناء الصغير** (الشكل 8.13ج).

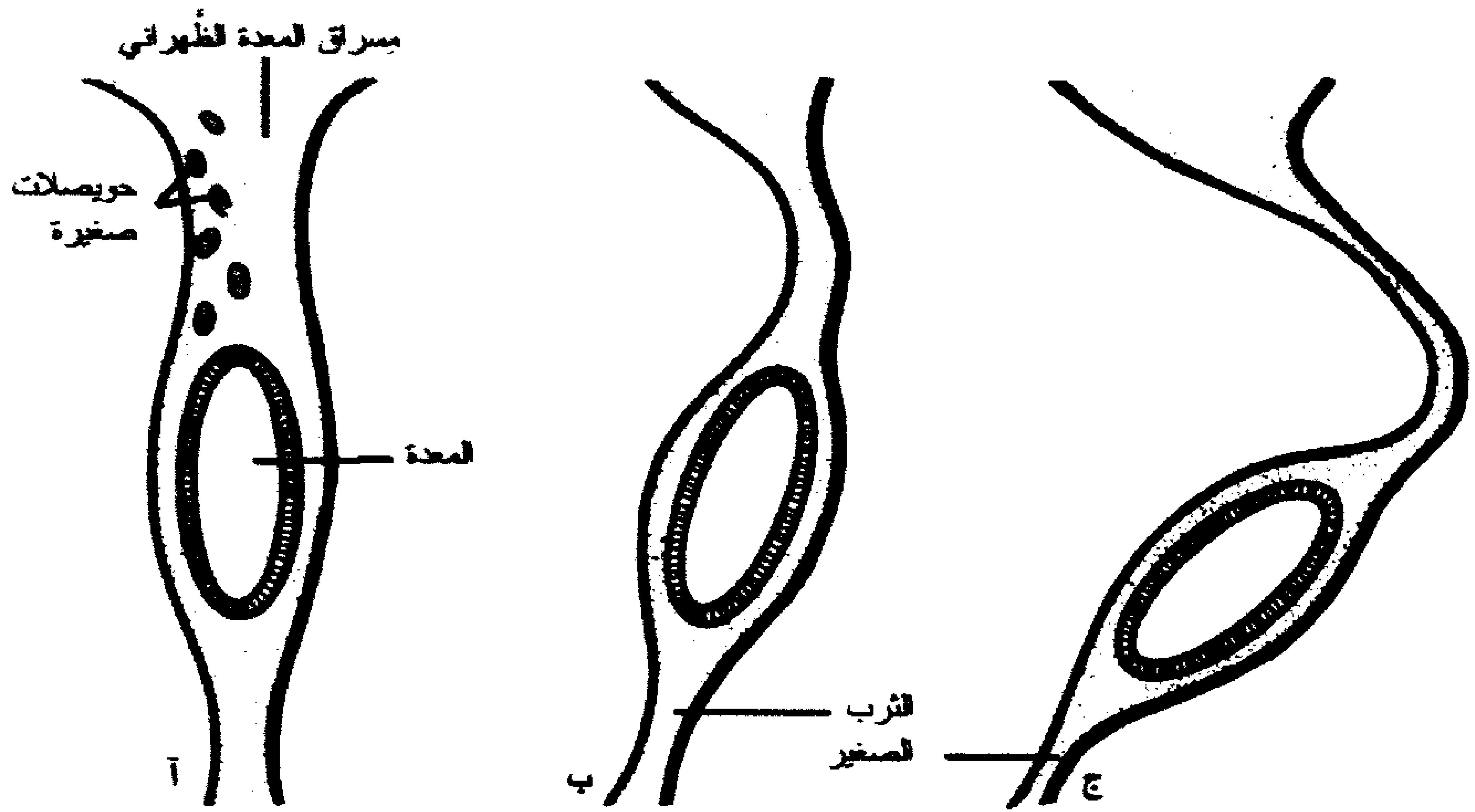
تتوضع النهايتان الرأسية والذنبيّة للمعدة في الأساس على الخط المتوسّط، لكن تدور المعدة خلال نموها المترقي حول محور أمامي خلفي، وبذلك يتحرك **الجزء الذّنبــي** أو البوابــي إلى

اليمين والأعلى، ويتحرك الجزء الرأسي أو الفؤادي إلى اليسار والأسفل قليلاً (الشكل8.13 د وهـ) وبذلك تتخذ المعدة وضعها النهائي، ويتجه محورها من اليسار في الأعلى إلى اليمين في الأسفل.

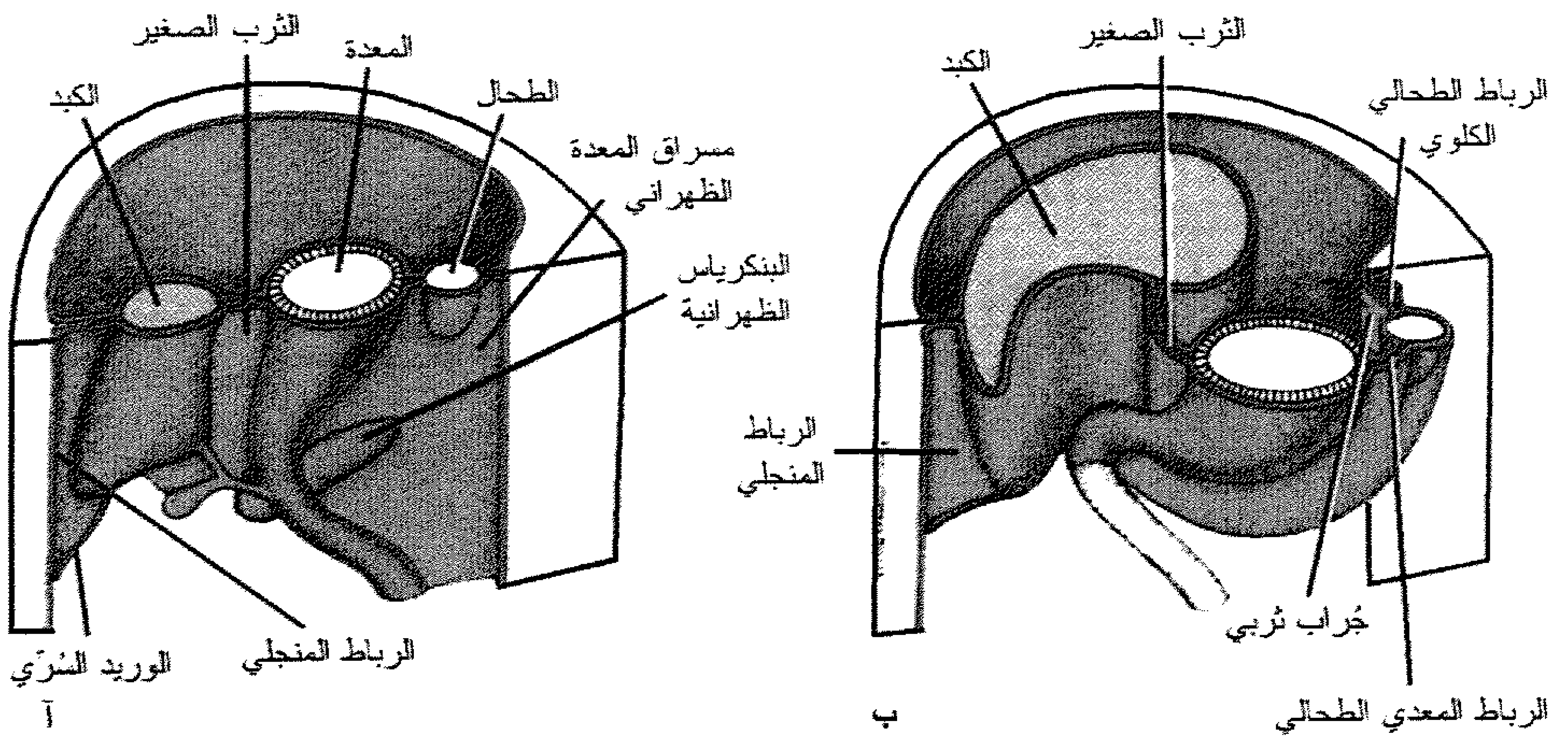


الشكل 8.13: آ، **ب** و ج. دوران المعدة حول محورها الطّولي كما ترى من الأمام **د** و **هـ** دوران المعدة حول المحور الأمامي الخلفي. لاحظ التبدّل في وضع البواب والفؤاد.

لما كانت المعدة مرتبطة إلى جدار الجسم الخلفي **بمسراق المعدة الظهرانـــي** وإلى جدار الجسم الأمامي **بمسراق المعدة البطنانـــي** (الأشكال 4.13 و9.13 آ)، فإنّ دورانها ونموها غير المتناظر يحرفان وضع هذه المساريق. فالدوران حول المحور الطّولي يسحب مسراق المعدة الظهرانـــي إلى اليسار، محدثاً بذلك حيزاً خلف المعدة يدعى **الجراب الثربـــي omental bursa** (**الكيس الصّفاقي الصغير lesser peritoneal sac**) (الأشكال 9.13، 10.13). كذلك يسحب هذا الدوران مسراق المعدة البطنانـــي إلى اليمين، وخلال استمرار هذه العملية



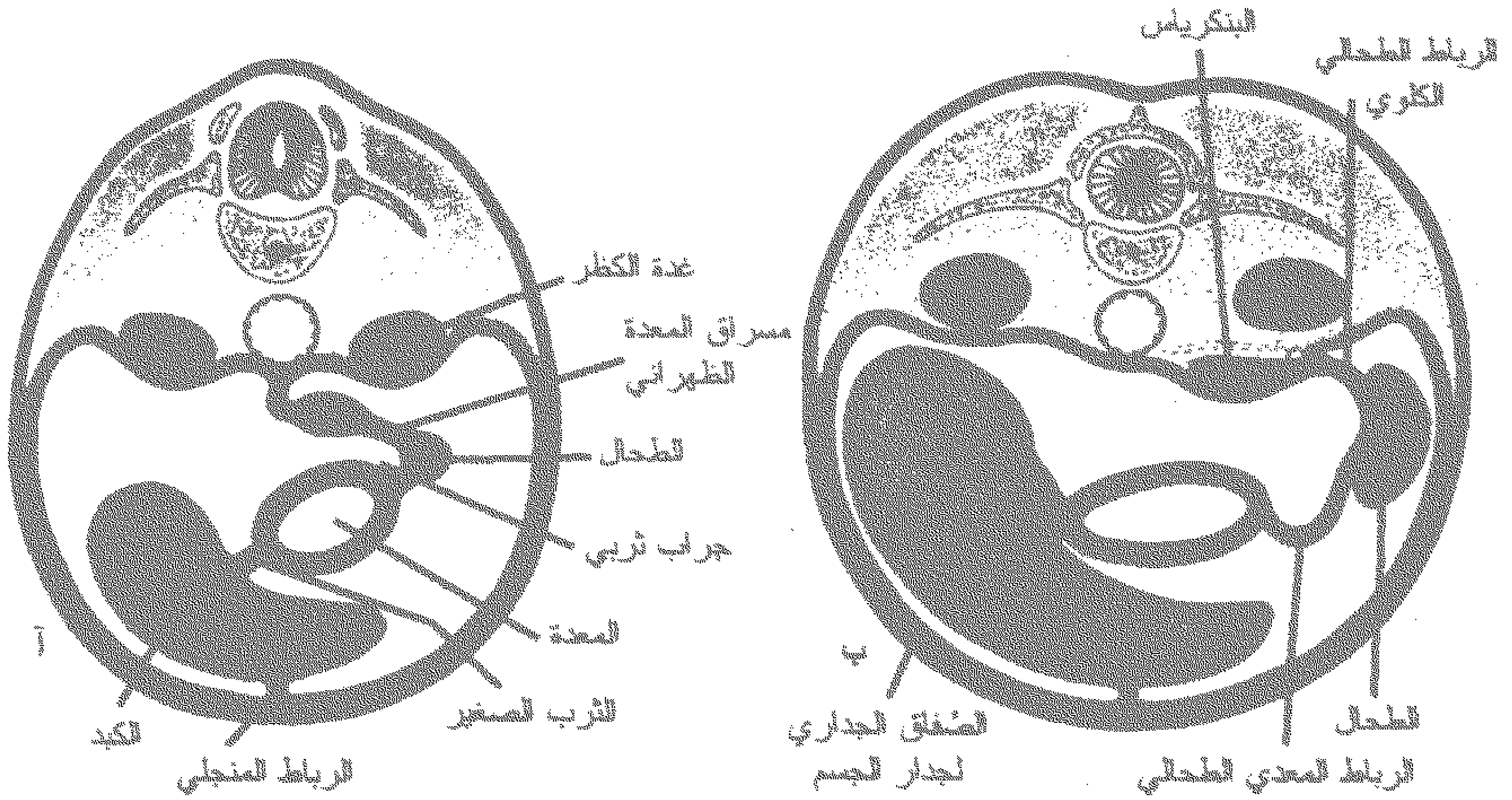
الشكل 9.13: آ. مقطع عرضانـــي عبر جنين بعمر (4) أسابيع، يظهر الفلوح clefts بين الخلايا التـــي تظهر في مسراق المعدة الظهرانـــي **ب** و ج. الفلوح وقد التحمت، والجراب الثّربـــي قد تَشَكّل كنابتات (كاستطالة خارجيّة) من الجانب الأيمن للجوف داخل الجنين خلف المعدة.



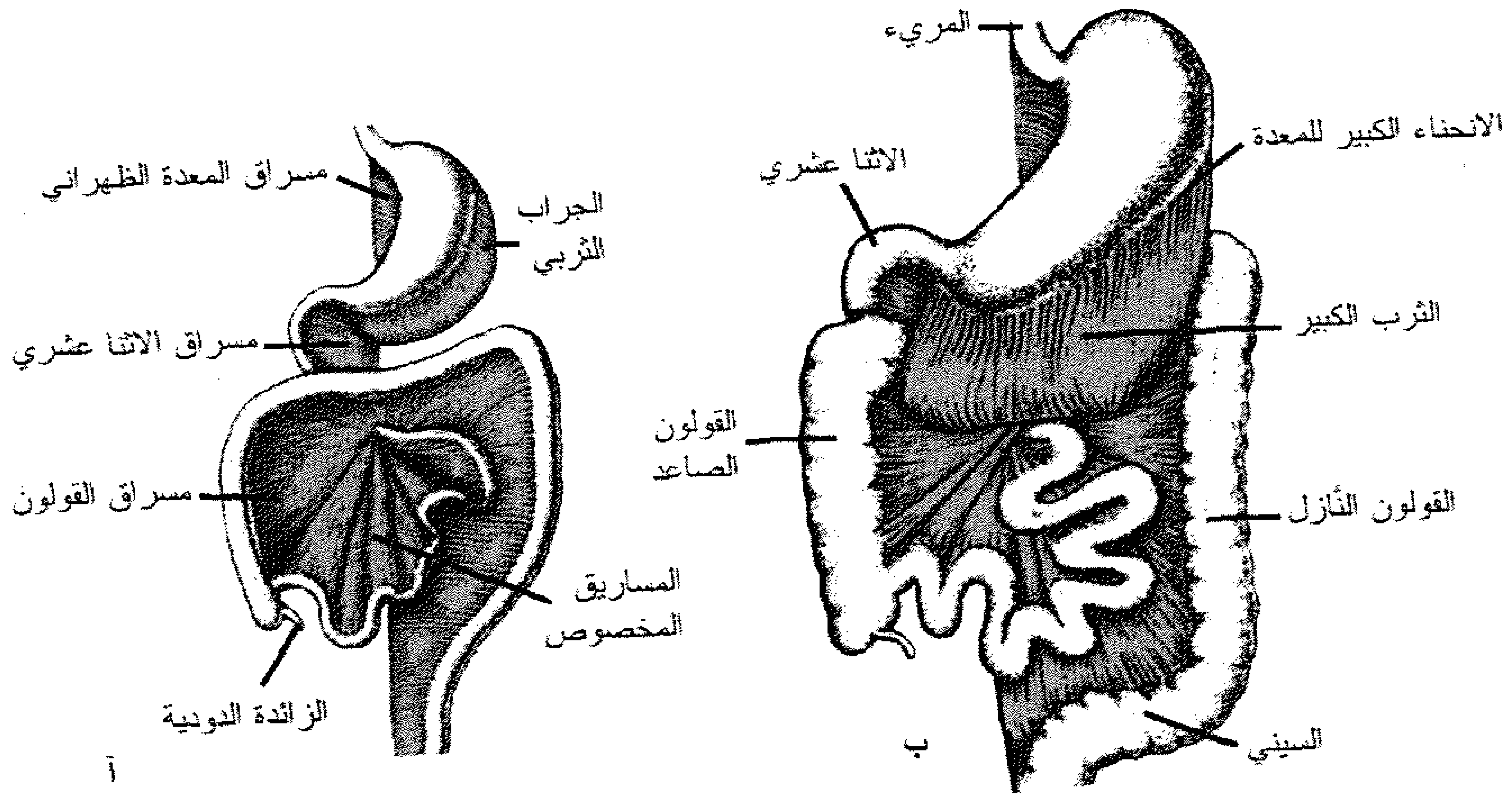
الشكل 10.13: آ. وضعيات الطحال، والمعدة، والبنكرياس في نهاية الأسبوع الخامس. لاحظ وضعية الطحال والبنكرياس في مسراق المعدة الظهرانـــي، **ب**. وضعية الطحال والمعدة في الأسبوع (11). لاحظ تَشكُّل الجراب الثربـــي أو الكيس الصّفاقي الصغير.

في الأسبوع الخامس من النماء، يظهر (منشم) الطحال على شكل تكاثر في اللُّحْمَة المتوسّطة بين وريقتـــي مسراق المعدة الظّهرانـــي (الشكلان 10.13 و11.13) يتطاول مسراق المعدة الظهرانـــي، مع دوران المعدة المستمر، ويميل الجزء المتوضع مابين الطحال والخط المتوسّط

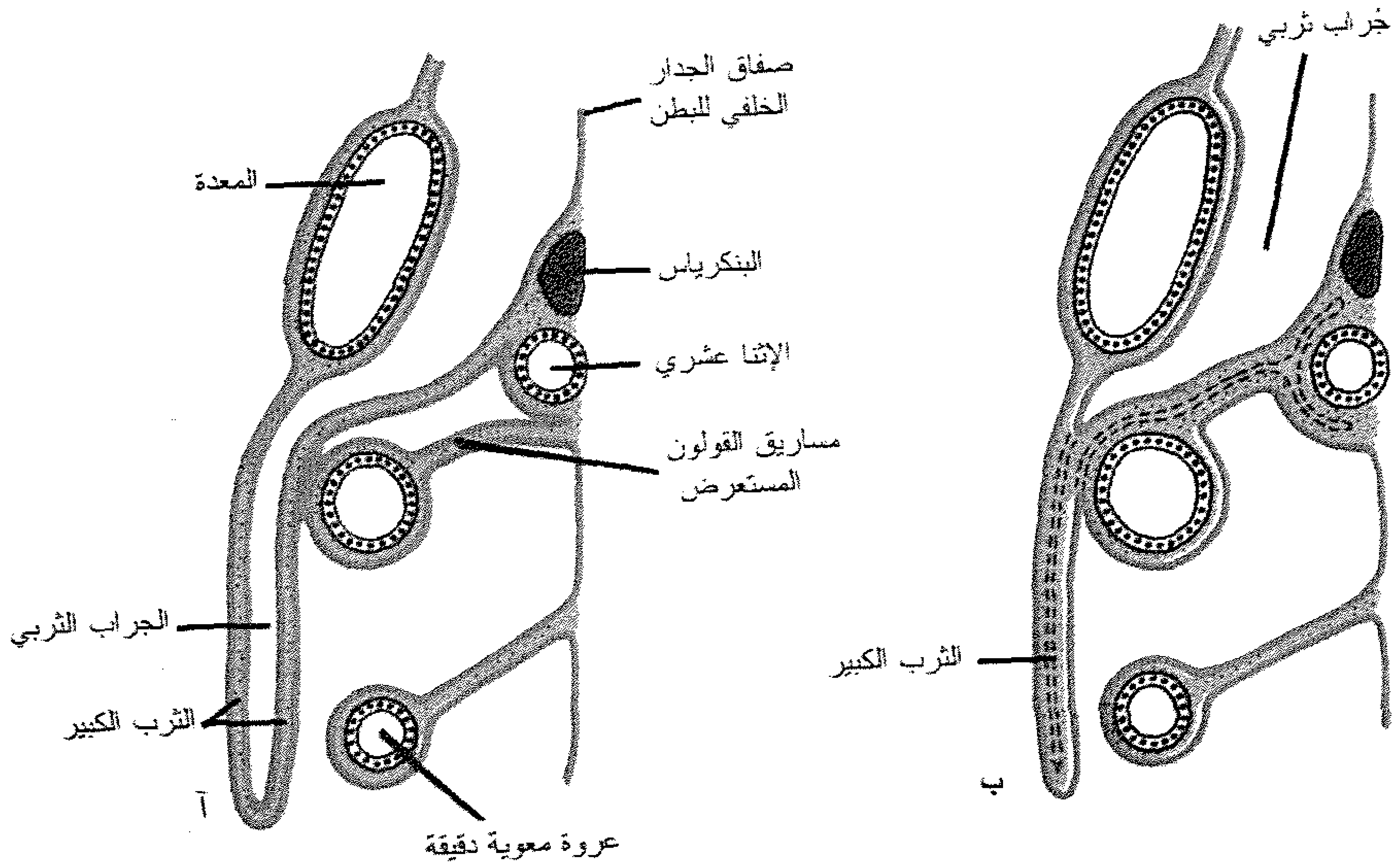
الظّهري إلى اليسار ويتحد مع صفاق الجدار البطنـــي الخلفي (الشكلان 10.13 و11.13) وهنا تَضَمحّل الوريقة الخلفية لمسراق المعدة الظهرانـــي والصّفاق على طول خط الالتحام هذا. وبذلك يتصل الطحال، الذي يبقى داخل الصّفاق، إلى جدار الجسم في ناحية الكلوة اليسرى بوساطة الرّباط الطحالي الكلوي وإلى المعدة بالرباط المعدي الطحالي (الشكلان 10.13 و11.13). يحدّد تطاول مسراق المعدة الظهرانـــي واندماجه إلى جدار الجسم الخلفي كذلك الوضعية النهائية للبنكرياس. ينمو العضو في البدء ضمن مسراق الإثنا عشري الظهرانـــي، ولكن يمتد ذيلها في النّهاية ضمن مسراق المعدة الظهرانـــي (الشكل 13 .10آ). ولما كان هذا الجزء من مسراق المعدة الظهرانـــي مندمجاً مع جدار الجسم الظّهرانـــي، فذيل البنكرياس يتوضع على هذه الناحية (الشكل 11.13). وما أن تضمحلّ كل من الوريقة الخلفية لمسراق المعدة الظهرانـــي وصفاق جدار الجسم الخلفي على طول خطّ الاندماج حتـــى يتوضع ذيل البنكرياس على هذه الناحية ويكون مُغَطًّى بالصّفاق على سطحه الأمامي فقط وبذلك يتوضع وراء **الصّفاق retroperitoneal** (الأعضاء مثل البنكرياس التـــي تكون في الأصل مُغطّاة بالصّفاق، وتلتحم لاحقاً مع جدار الجسم الخلفي لتصبح وراء الصّفاق، تُدعى **الأعضاء الثانوية وراء الصّفاق**).



الشكل 11.13: مقاطع مستعرضة عبر ناحية المعدة والكبد، والطحال، تظهر تَشكُّل الكيس الصّفاقي الصغير ودوران المعدة، ووضعية الطحال وذيل البنكرياس بين وريقتـــي مسراق المعدة الظهرانـــي. مع استمرار النّماء تتخذ البنكرياس وضعية وراء الصّفاق.

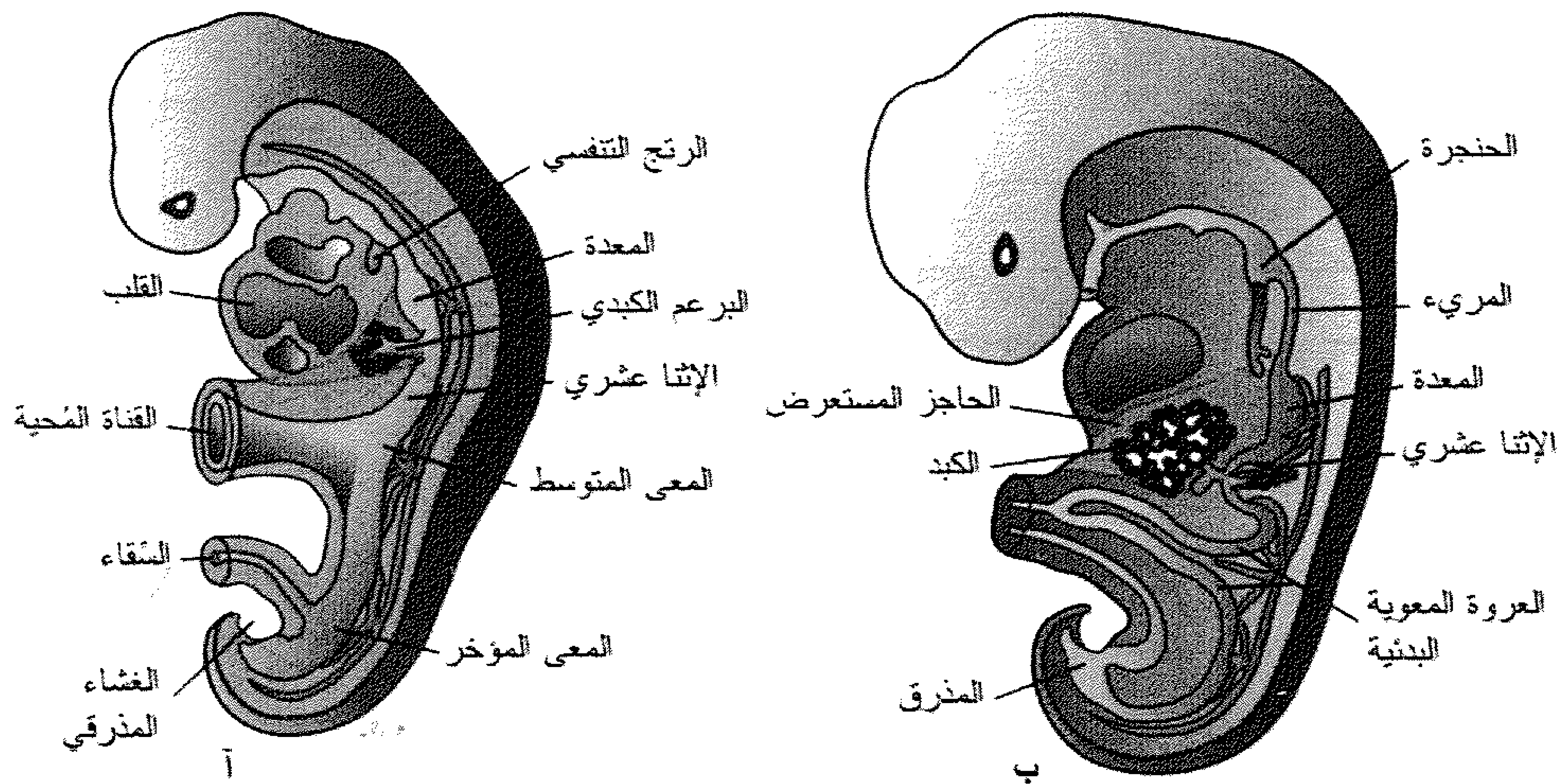


الشكل 12.13: آ. مشتقات المساريق الظّهرانــي في نهاية الشهر الثالث. يبرز مسراق المعدة الظهرانــي للخارج من الجانب الأيسر للمعدة، حيث يُشكّل هنا جزءاً من حدود الجراب الثربــي. **ب**. يتدلّى الثرب الكبير للأسفل من الانحناء الكبير للمعدة أمام القولون المستعرض.



الشكل 13.13: آ. مقطع سهمي يُظهر العلاقة ما بين الثرب الكبير، والمعدة، والقولون المستعرض، وعُرى الأمعاء الدقيقة في الشهر الرابع. وقد أصبحت البنكرياس والإثنا عشري خلف الصّفاق. **ب**. مقطع مشابه للمقطع آ، عند حديث الولادة، وهنا اندمجت وريقتا الثرب الكبير واحدة إلى الأخرى وإلى مسراق القولون المستعرض. مسراق القولون المستعرض فيُغطّي الإثنا عشرية التــي تلتحم مع جدار الجسم الخلفي لتُصبح وراء الصّفاق.

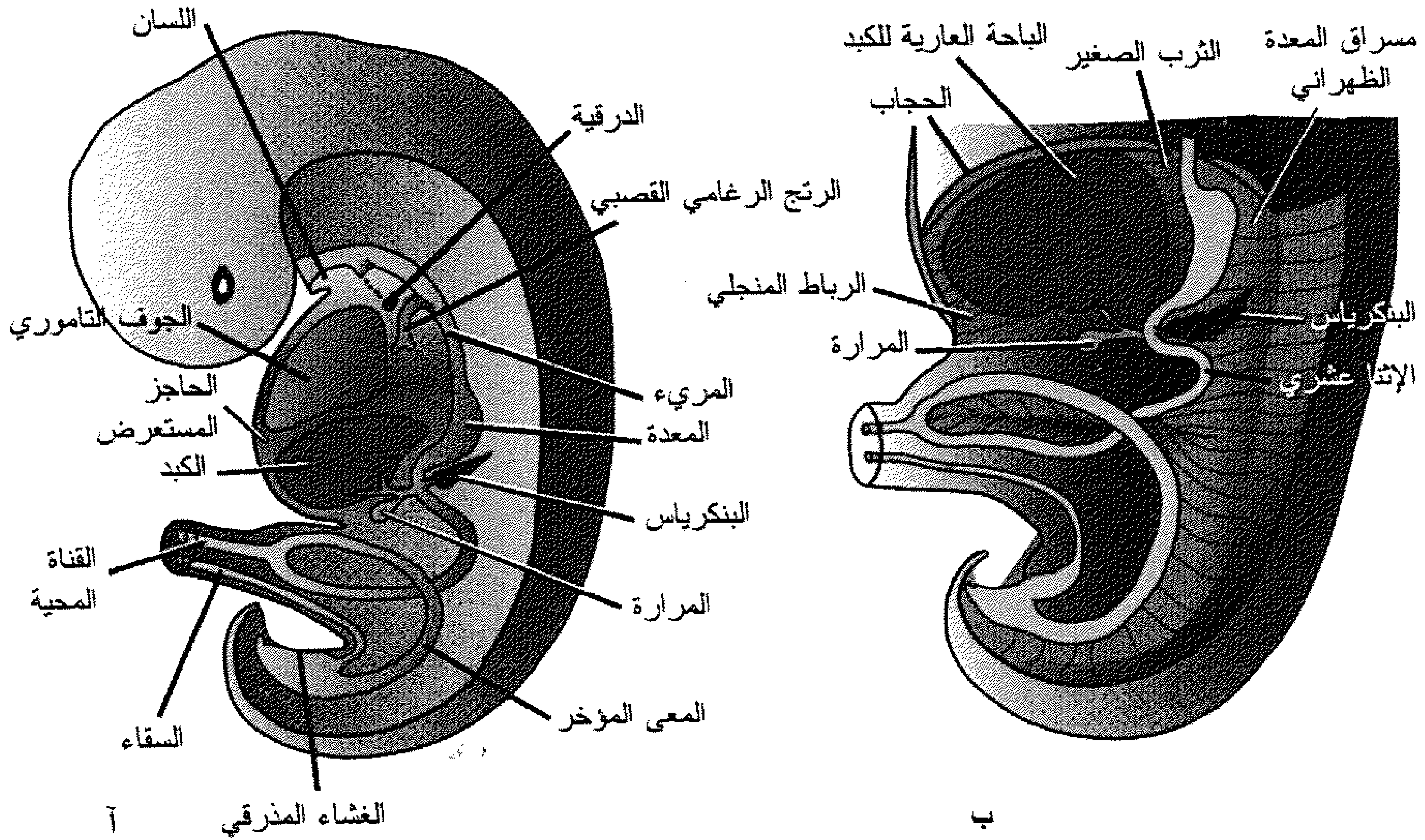
يبرز مسراق المعدة الظهراني للأسفل ونتيجة لدوران المعدة حول محورها الأمامي الخلفي (الشكل 12.13) ويستمر في النمو للأسفل ويُشكّل كيساً مزدوج الطبقة يمتد فوق القولون المستعرض وعُرى الأمعاء الدقيقة مثل المئزر apron (الشكل 13.13آ) تندمج طبقتا هذا المئزر المزدوج الوريقة وهو **الثرب الكبير greater omentum**، لتُشكّل فيما بعد صفيحة وحيدة تتدلّى من الانحناء الكبير للمعدة (الشكل 13.13ب)، وكذلك تلتحم الطبقة الخلفية للثرب الكبير مع مِسراق القولون المستعرض (الشكل 13.13ب).



الشكل 14.13: آ. جنين بطول (3) مم (25 يوم تقريباً) يُظهر السبيل المعدي المعوي البدائي وتشكّل البرعم الكبدي. يتشكل البرعم من الأدم الباطن المُبطّن للمعَى الأمامي. **ب**. جنين (5) مم (32 يوم تقريباً) وفيه الحبال الكبدية الظّهارية مخترقة اللُّحْمَة المتوسطة للحاجز المستعرض.

يتشكل **الثرب الصغير والرباط المنجلي** من مسراق المعدة البطني، والذي يشتق هو نفسه من الأدم المتوسّط للحاجز المستعرض. عندما تنمو الحبال الكبدية إلى ضمن الحاجز، فإنّه يرقّ ليشكل ما يلي: (آ) صفاق الكبد. (ب) **الرباط المنجلي** الذي يمتد من الكبد إلى جدار الجسم البطني. (ج) **الثرب الصغير** الممتد من المعدة والإثنا عشري العُلوي إلى الكبد (الشكل 14.13 و15.13). وتحتوي الحافة الحُرّة للرباط المنجلي على الوريد السُّري (الشكل 10.13آ) الذي تَمَّحِي لمعته بعد الولادة ليشكّل **الرباط المدوّر للكبد**. أما الحافة الحُرّة للثرب الصَغير المتصلة إلى الإثنا عشري والكبد (**الرباط الكبدي الإثنا عشري**) فتحتوي قناة

الصَّفراء، والوريد البابـــي والشريان الكبدي (**الثالوث البابـــي**). وتُشكّل هذه الحافة الحُرَّة كذلك سطحَ ثقبة وِنْسلو الثَربية (**الثقبة الثّربيّة لونسلو**) وهي الفتحة الواصلة مابين الجراب الثربـــي (الكيس الصغير) وبقيّة الجوف الصّفاقي (الكيس الكبير) (الشكل 16.13).

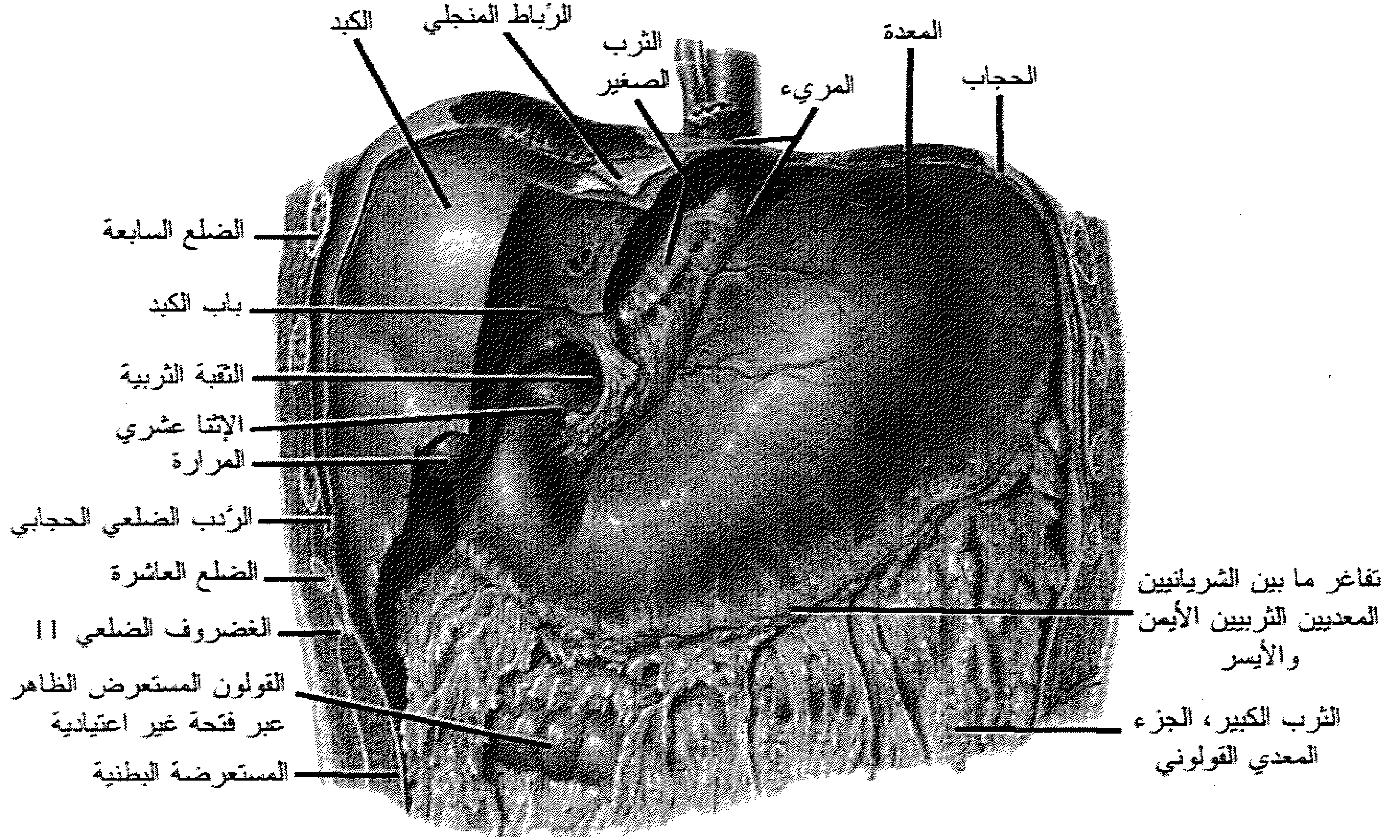


الشكل 15.13: آ. جنين (9) مم (36 يوم تقريباً)، يتمدد الكبد ذنبياً إلى ضمن جوف البطن. لاحظ تكثّف اللُّحْمَة المتوسطة في المناطق بين الكبد والجوف التاموري، منبئةً عن تَشكُّل وشيك للحجاب من جزء من الحاجز المستعرض. **ب**. جنين أكبر قليلاً. لاحظ الرباط المنجلي الممتد بين الكبد والجدار البطنـــي الأمامي والثّرب الصغير الممتد بين الكبد والمعَى الأمامي (المعدة والإثنا عشري). أما الكبد فمُحاط بشكل كامل بالصّفاق عدا ناحية تَماسِّه مع الحجاب، فهذه هي المنطقة العارية من الكبد.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات المعدة Stomach abnormalities

يحدث تَضيُّق البواب pyloric stenosis عندما تتضخم العضلات الدائرية بدرجة مفرطة، وبدرجة أقل العضلات الطولانية للمعدة في ناحية البوّاب. وهو أحد أشيع الشذوذات في المعدة عند الرُضَّع. يُعتَقد أنَّ التَضيُّق البوابـــي يتطوّر خلال الحياة الجنينيّة، هنا نجد تضيّقاً شديداً في لمعة البّواب ولا إمكانية لمرور الطعام، مّما يؤدي إلى قيء وخيم. وفي حالات قليلة يكون البواب رَتقياً. أما التّشوهات الأخرى في المعدة، مثل ازدواج المعدة، والحاجز قبل البواب، فنادرة.

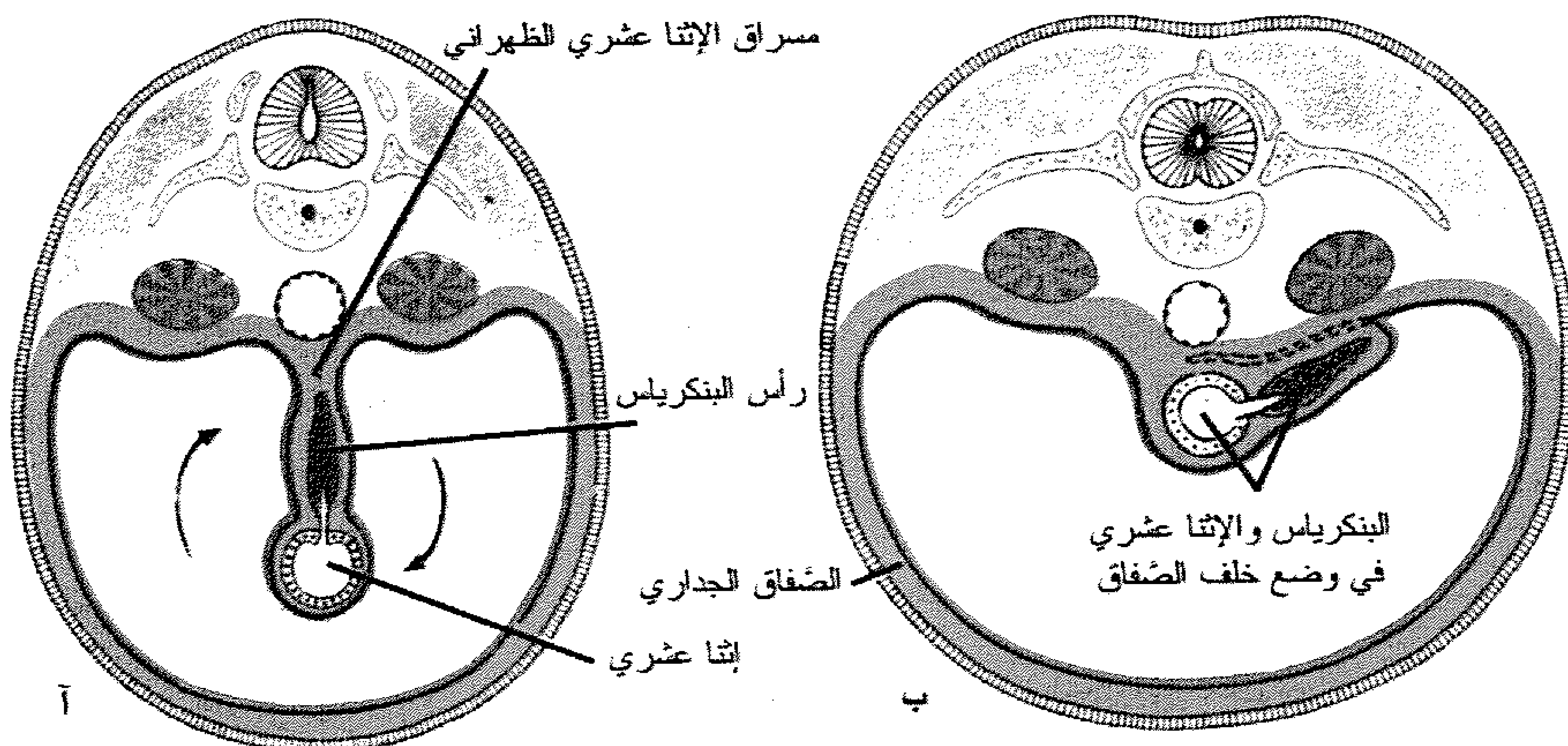


الشكل 16.13: الثرب الصغير ممتد من الكبد إلى الانحناء الصغير للمعدة (الرباط الكبدي المعدي) وإلى العفج (الرباط الكبدي العفجي). في حافته الحُرّة، أمام الثقبة الثربيّة (ثقبة ونسلو الثربيّة) يوجد الشريان الكبدي، ووريد الباب وقناة الصفراء (الثالوث البابـــي).

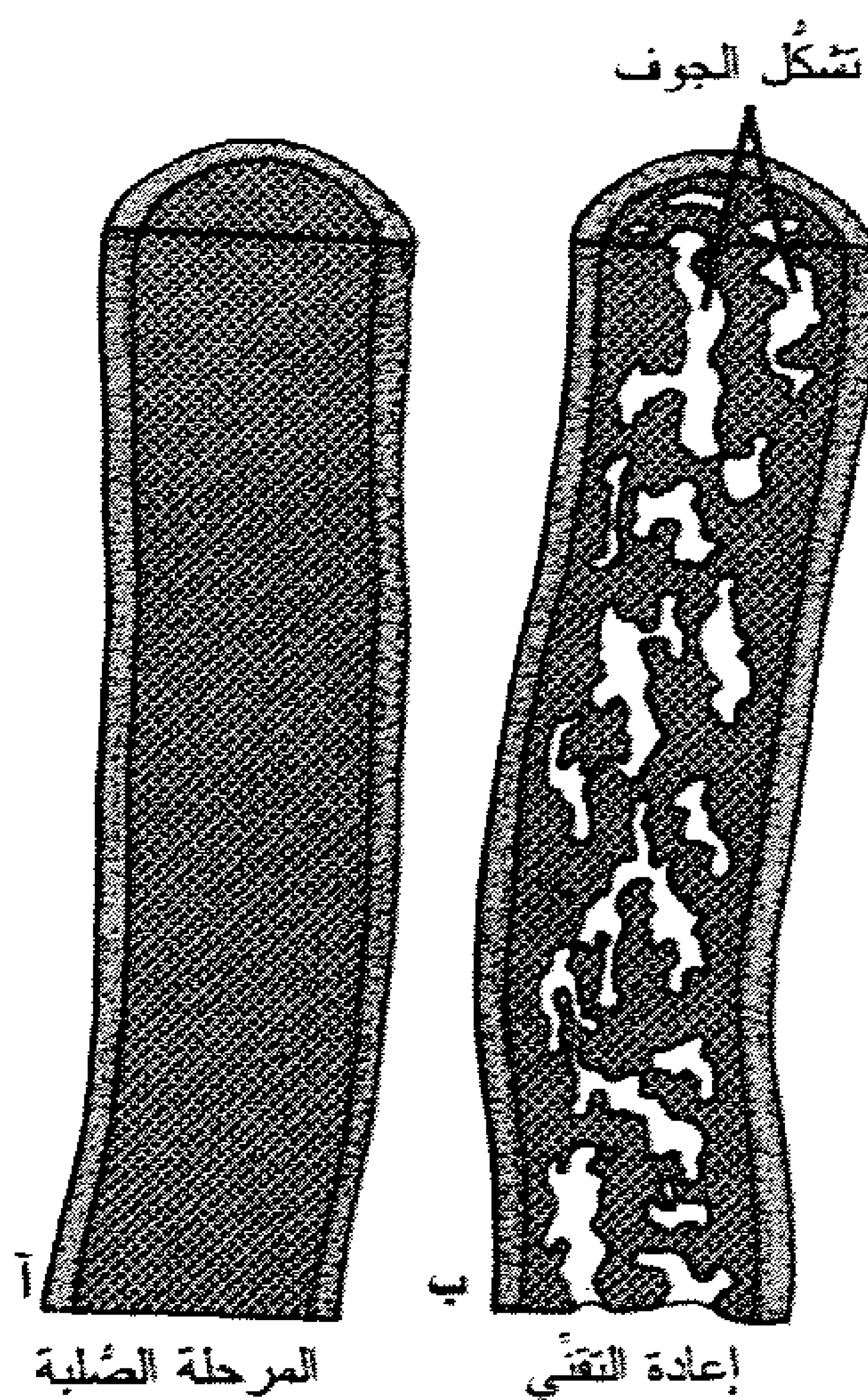
الإثنا عشري (العفج) DUODENUM

يشكّل كل من الجزء الإنتهائي من المِعَى الأمامي والجزء الرَّأسي من المِعَى المتوسط الإثنا عشري. أما مَوْصل الجُزئين فيتوضع مباشرة بعيداً عن منشأ البرعم الكبدي (الشكلان 14.13 و15.13). عندما تدور المعدة، يتخذ الإثنا عشري شكل عروة بشكل حرف C ويدور إلى اليمين. إنَّ هذا الدوران، مع النّمو السريع لرأس البنكرياس، يدفع الإثنا عشري من موضعه البدئي على الخط المتوسط إلى الجانب الأيسر من جوف البطن (الشكلان 10.13آ و17.13) ويجعل الإثنا عشري ورأس البنكرياس يضغطان على جدار الجسم الظهري، والسّطح الأيمن لمسراق الإثنا عشري الظهرانـــي يلتحم مع الصّفاق المجاور. تختفي كلتا الطبقتين فيما بعد، ويصبح الإثنا عشري ورأس البنكرياس مثبتين في وضعية وراء الصّفاق. وبذلك تكون البنكرياس كلها وراء الصِّفاق. يختفي مسراق العفج (الإثنا عشري) الظهرانـــي على نحو كامل ما عدا في ناحية بواب المعدة، حيث يبقى جزء صغير من العفج وهي (**قلنسوة الإثنا**

عشري) مع مسراقاها داخل الصِّفاق.



الشكل 17.13: مقاطع مستعرضة عبر ناحية العفج في مراحل مختلفة من النماء. في البداية يتوضع العفج ورأس البنكرياس في المستوى الناصف آ. لكن يميلان فيما بعد إلى الأيمن ويتخذان الوضع وراء الصّفاق **ب**



الشكل 18.13: الجزء العلوي من العفج، وتظهر فيه المرحلة الصلبة (آ) وتشكّل الجوف (**ب**) بسبب التّقنّـــي ثانية.

تنسدُّ لمعة العفج (الإثنا عشري) بتكاثر الخلايا في جُدرانه في خلال الشهر الثانـــي، وعلى أيّ حال تنفتح اللمعة ثانية بعد فترة قصيرة من ذلك (الشكلان 18.13آ وب) لما كان **المِعَى**

الأمامي مُروّى **بالشريان الزُّلاقي**، والمِعَى المتوسّط مُروّى **بالشريان المساريقي العلوي** فإن العفج كذلك مُروّى بفروع من كلا الشريانين (الشكل 14.13).

الكبد والمرارة LIVER AND GALLBLADDER

يظهر منشم الكبد في منتصف الأسبوع الثالث على شكل انتبات **outgrowth** من ظهارة الأديم الباطن عند النهاية القاصية للمِعَى الأمامي (الشكلان 14.13 و15.13). يتألف هذا الانتباب (**الرّتج الكبدي أو البرعم الكبدي**) من خلايا تتكاثر بسرعة وتخترق **الحاجز المستعرض**، أي صفيحة الأديم المتوسّط بين الجوف التاموري وسويقة الكيس المُحّي (الشكلان 14.13 و15.13). وبينما تستمر الخلايا الكبدية باختراق الحاجز، يضيق الاتصال مابين الرتج الكبدي والمِعَى الأمامي (العفج) مشكلاً بذلك **قناة الصفراء Bile duct**. يتشكّل انتبات بطنانـــي بوساطة قناة الصفراء، وتنشأ عن هذا الانتبات **المرارة gallbladder والقناة المرارية systic duct** (الشكل 15.13). تمتزج الحبال الكبدية الظهارية مع الأوردة المحيّة والسرّية أثناء تقدُّم النمو، وتشكّل الجيبانيات sinusoid الكبدية. تتمايز الحبال الكبدية إلى **المَتْن Parenchyma** (**الخلايا الكبدية liver cells**) وتُشكّل بطانة القنوات الصفراوية، بينما تشتق **الخلايا المكوّنة للدم**، و**خلايا كوبفر**، وخلايا **النسيج الضام**، من الأديم المتوسّط للحاجز المستعرض.

عندما تجتاح الخلايا الكبدية الحاجز المستعرض بأكمله ويبرز العضو ذنبياً إلى ضمن الجوف البطني، إنَّ الأديم المتوسط للحاجز المستعرض المتوضع ما بين الكبد والمِعَى الأمامي وما بين الكبد والجدار البطنـــي الأمامي يُصبح غشائياً، مشكلاً بذلك **الثرب الصغير والرباط المنجلي**، على التوالي، ويشكلان معاً الاتصال الصّفاقي ما بين المِعَى الأمامي والجدار البطنـــي الأمامي ويعرفان باسم **مسراق المعدة البطنـــي** (الشكل 15.13).

يتمايز الأديم المتوسّط على سطح الكبد إلى صفاق حشوي عدا سطحه القحفي (الرّأسي) (الشكل B 15.13) يبقى الكبد في هذه الناحية على تماس مع بقيّة الحاجز المستعرض الأصلي. إنَّ هذا الجزء من الحاجز، والذي يتألّف من أديم متوسّط محشو بكثافة، سيُشكّل الوتر المركزي للحجاب **الحاجز**. أما سطح الكبد الذي يكون على تماس مع الحجاب المستقبلي فلا

يغطّى بالصّفاق مطلقاً، وهذه هي المنطقة العارية bare area من الكبد (الشكل 15.13).

يبلغ وزن الكبد حوالي 10% من وزن كامل الجسم في الأسبوع العاشر من النّماء، وعلى الرغم من أن ذلك يمكن أن يُعزى جزئياً إلى الأعداد الكبيرة من الجيبانيّات sinusoid، فهناك عامل هام آخر هو الوظيفة المكوّنة للدم، فهناك شبكات كبيرة من خلايا تكاثرية، تنتج خلايا الدم الحمر والبيض، تتوضع بين الخلايا الكبدية وجدران الأوعية. وتتراجع هذه الفاعلية تدريجياً خلال الشهرين الأخيرين من الحياة داخل الرّحم، وتبقى مجرّد جُزُر صغيرة مكوّنة للدم عند الولادة. ويبلغ وزن الكبد عندئذ 5% فقط من وزن كامل الجسم.

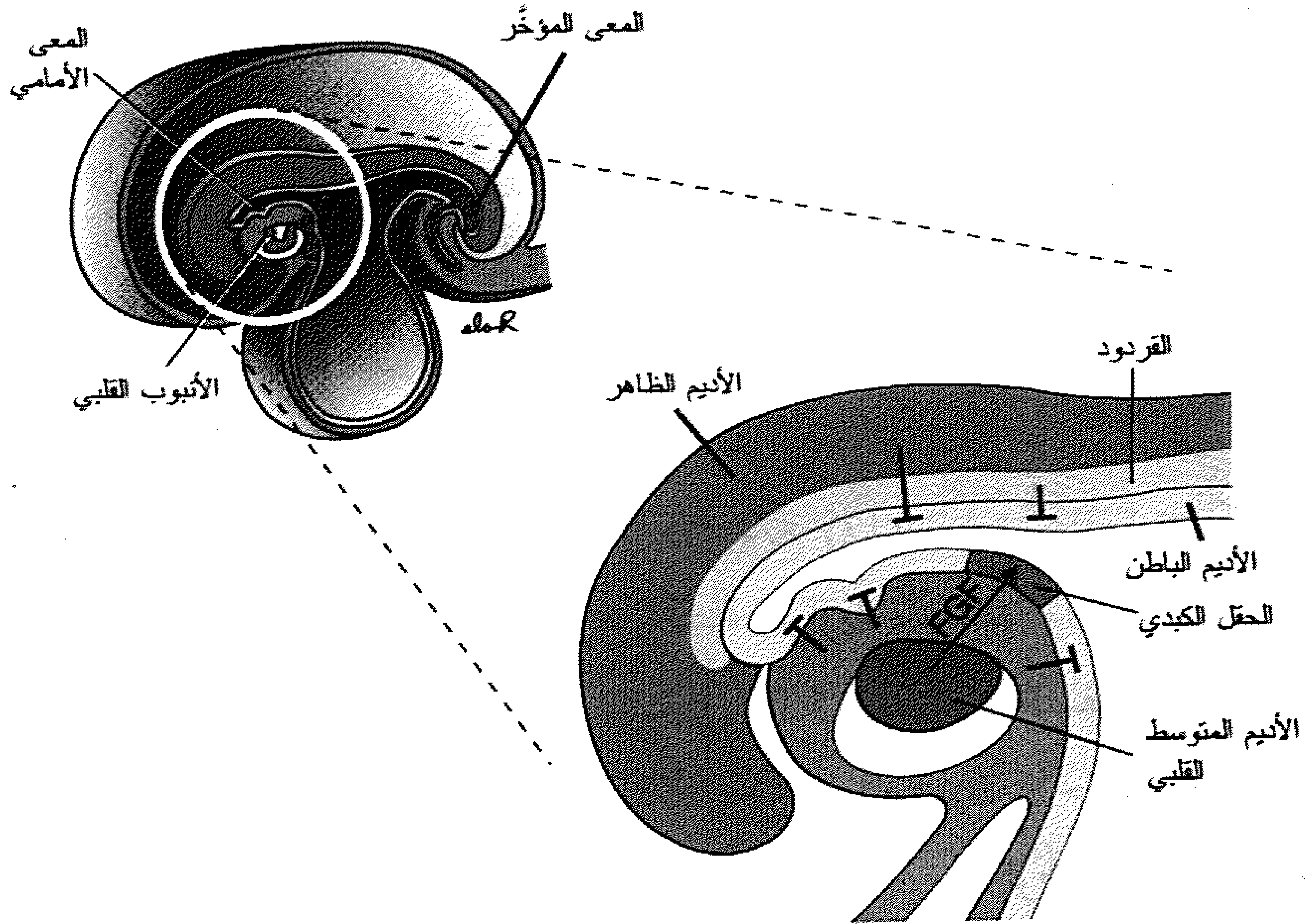
وهناك وظيفة هامة أخرى للكبد تبدأ في الأسبوع (12) تقريباً، عندما تتشكل الصفراء بوساطة الخلايا الكبديّة. ولما كانت **المرارة والقناة المرارية** قد تنامتا والقناة المرارية انضمّت إلى القناة الكبدية لتشكلا **قناة الصفراء** (الشكل 15.13) فيمكن للصفراء خلال ذلك أن تدخل إلى السبيل المعدي المعوي. ونتيجةً لذلك يأخذ محتواه اللون الأخضر الغامق، وبسبب تبدلات وضعية العفج، ينحرف مدخل قناة الصفراء تدريجياً من الوضع الأمامي الأوّلي إلى وضع خلفي. وبناء على ذلك تمرّ قناة الصفراء خلف العفج (انظر الشكلين 21.13 و 22.13).

التناظم الجزيئي لتحريض الكبد

Molecular regulation of liver Induction

يمتلك الأديم الباطن في المعَى الأمامي قابليّة التعبير عن جينات الكبد النوعية ولذا يتمايز إلى نسيج كبدي. وعلى أي حال يمكن أن يُحصر هذا التعبير بوساطة عوامل تنتجها النسج المحيطة، بما في ذلك الأديم الظاهر، والأديم المتوسّط اللافؤادي، ولاسيما القردود notochord (الشكل 19.13) يُحصَر عمل هذه المثبطات في الناحية الكبدية المستقبلية بوساطة **عوامل النمو الأرومية الليفية** (**FGFs**) التـــي يفرزها الأديم المتوسّط الفؤادي. وبذلك يُعطي الأديمُ المتوسّط الفؤادي التعليمات للأديم الباطن للمعَى ليعبّر عنه بالجينات الكبدية النوعية بتثبيط العامل المثبّط لهذه الجينات نفسها. وحالما تُستقبل هذه (التعليمات) تتمايز الخلايا في الساحة الكبدية ذراري الخلايا الكبدية والصفراوية. وهي عملية تنظّم جزئياً على الأقل بوساطة

عوامل الإنْتساخ النووية للخلية الكبدية **HNF4, HNF3**.



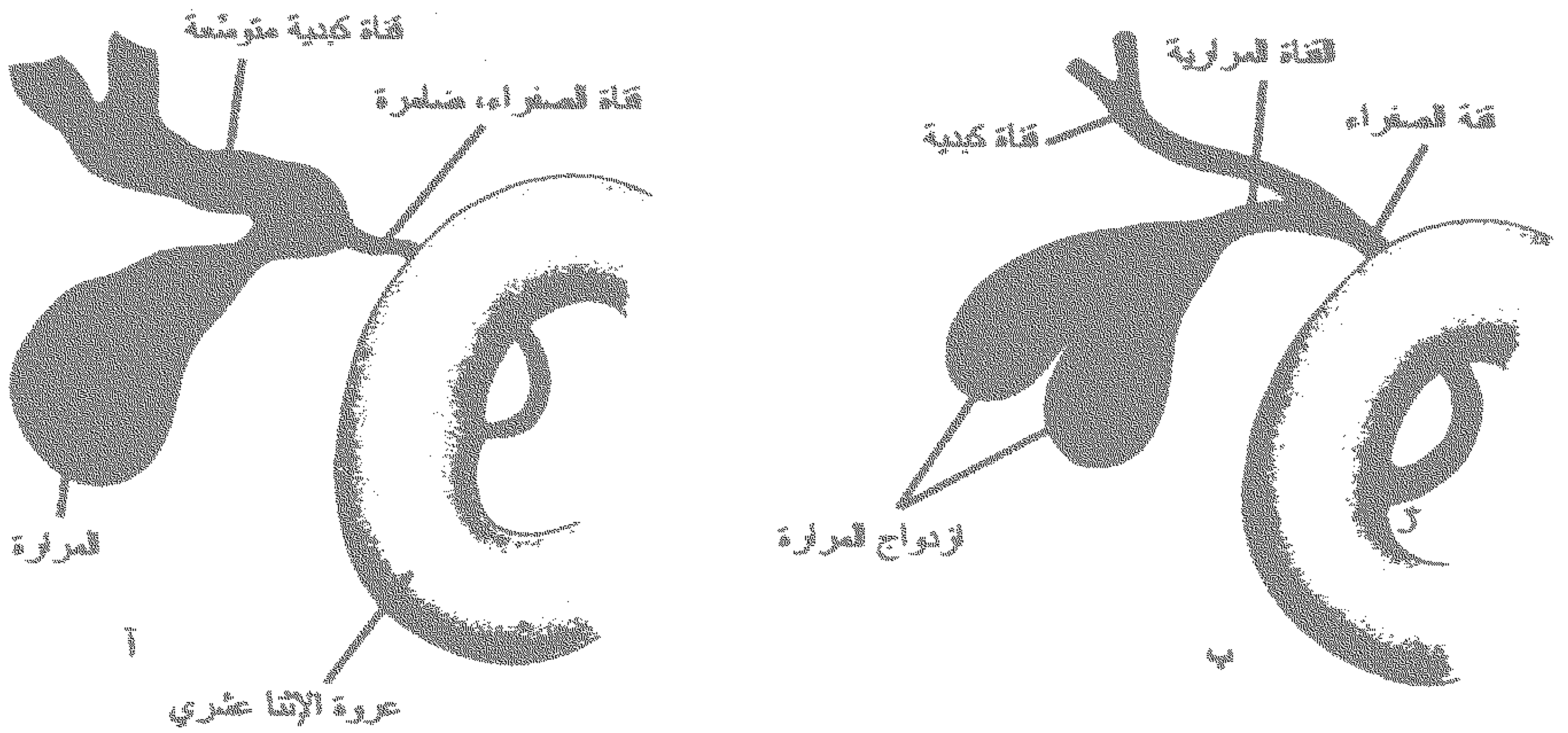
الشكل 19.13: رسوم تخطيطية لنواحي تشكّل القلب والكبد، تُظهر تحريض نماء الكبد. يمتلك الأدم الباطن للمعَى إمكانية تشكيل نسيج كبدي، غير أنّ هذه القدرة تُكْبَت بمثبطات يفرزها الأدم المتوسّط المجاور، والأدم الظاهر، والقردود notochord. يُنبّه النماء الكبدي بإفراز عامل نمو أرومي ليفي (FGF) من الأدم المتوسّط القلبـــي الذي يثبّط فاعلية المثبطّات، وبذلك تتحدّد الساحة الكبدية ويبدأ نماء الكبد. يوضح هذا التآثر أن العمليات التحريضية ليست كلها نتيجة لإشارة مباشرة من جُزيء مُحرّض، لكن عوضاً عن ذلك يمكن أن يحدث بتثبيط إشارة كابحة (كابتة).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات الكبد والمرارة Liver and Gallbladder Abnormalities

اختلافات تفصُّص الكبد شائعة، ولكنها غير هامة سريرياً، **ووجود قنوات كبدية إضافية وازدواج المرارة** (الشكل 20.13) حالات شائعة وعادة لاعرضية. وعلى أيّ حال، تصبح هامة سريرياً في ظروف مرضية معينة ففي بعض الحالات، تفشل القنوات، التـــي تمرّ في مرحلة الطور الصلب خلال نمائها في إعادة التقنـــي recanu lization ثانية (الشكل 20.13) إنّ هذا العيب هو **رتق صفراوي خارج الكبد extrahepatic biliary atresia** ويحدث

بنسبة 15000/1 من الولادات الحيّة. ومن بين المرضى المصابين برتق صفراوي خارج الكبد، فإنّ 15-20% منهم لديهم قنوات دانية سالكة (مفتوحة) وعيب يمكن تصحيحه، ولكن البقيّة يموتون عادة ما لم يُجرَ لهم زرع كبد. وهناك مشكلة أخرى تكمن في تَشكّل القنوات ضمن الكبد نفسه، وهي **رتـــق القناة الصفراوية داخل الكبد ونقص التَصنّع** **intrahepetic biliary duct atresia** and **hypoplasia**. هذا الشذوذ النادر (100.000/1 من الولادات الحيّة) قد ينجم عن عدوى جنينيّة. قد تكون مميتة لكن عادة ما تأخذ مساراً سليماً ممتداً.

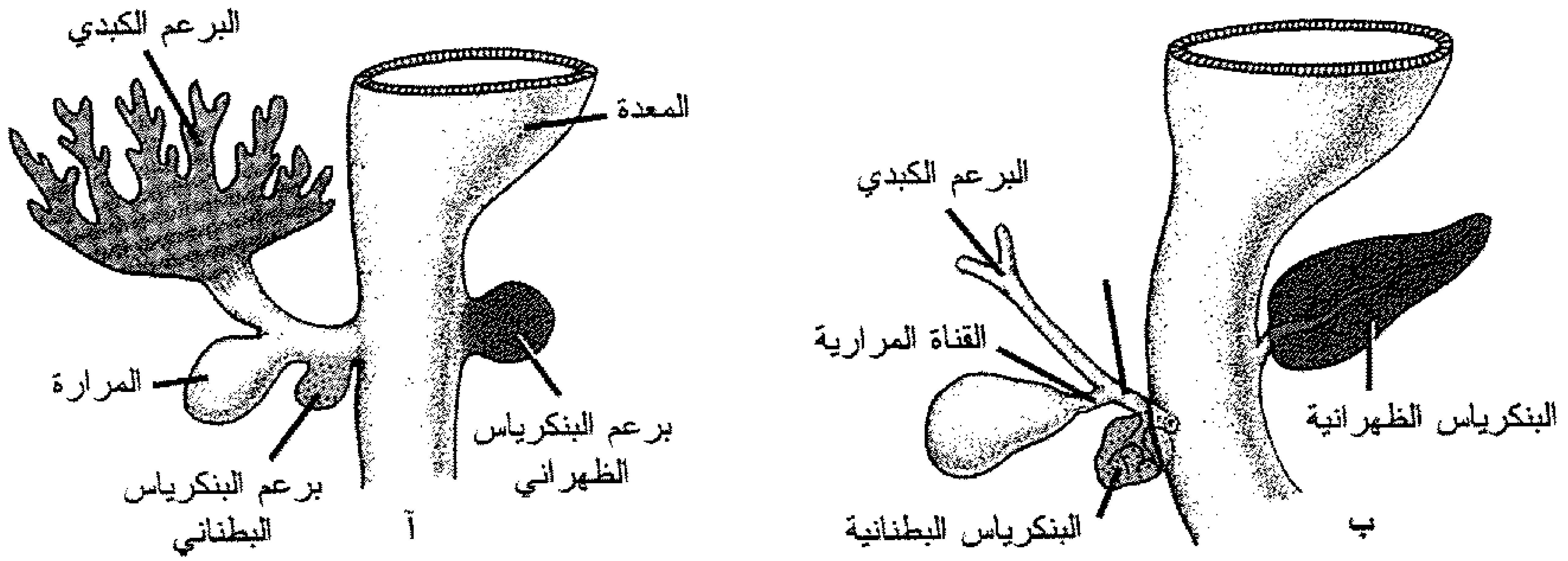


الشكل 20.13: آ. امّحاء قناة الصفراء الذي يؤدي إلى توسّع (تمدّد) المرارة والقنوات الكبدية القاصية عن الامحاء **ب**. ازدواج المرارة.

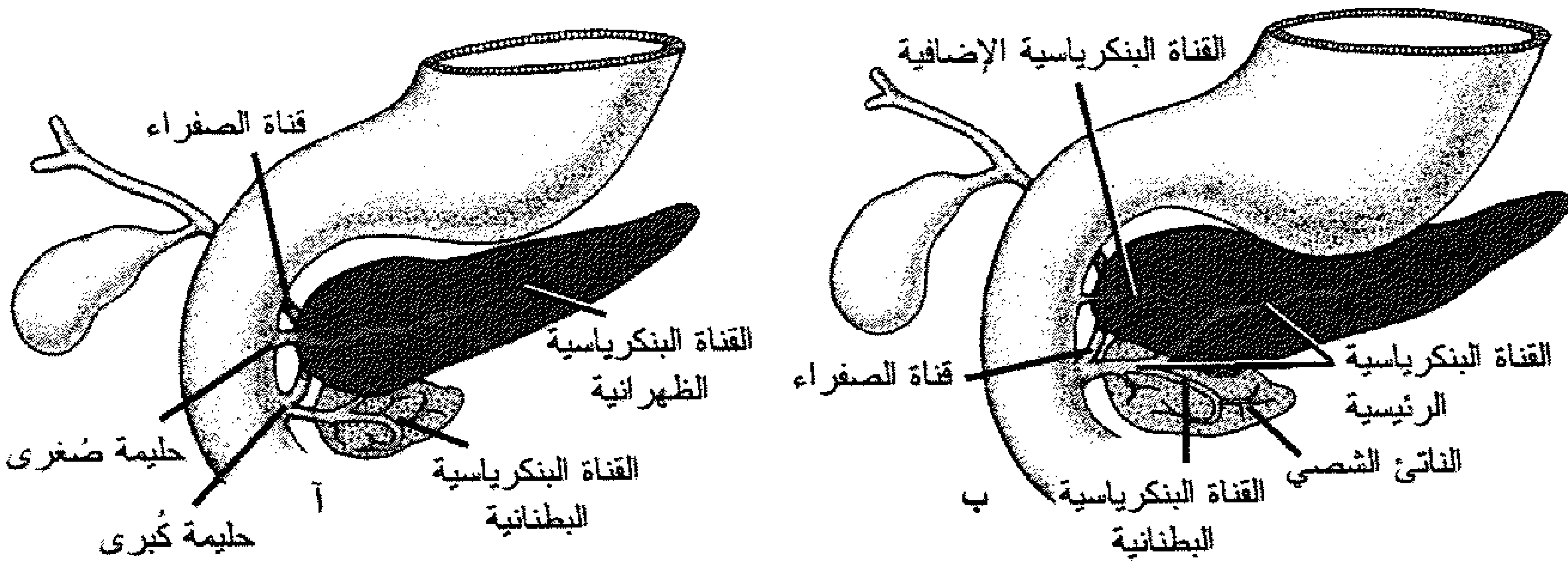
البنكرياس PANCREAS

تتشكل البنكرياس بوساطة برعمين يبزغان من البطانة الأديمية الباطنة للعفج (الشكل 21.13) بينما يكون **البرعم البنكرياسي الظهرانـــي** في المسراق الظهرانـــي، يكون **البرعم البنكرياسي البطنانـــي** قريباً من قناة الصفراء (الشكل 21.13). عندما يدور العفج إلى اليمين ويصبح بشكل حرف C، يتحرك البرعم البنكرياسي البطنانـــي ظهرانياً بطريقة مشابهة لانحراف مدخل قناة الصفراء (الشكل 21.13). أخيراً يأتـــي البرعم البطنانـــي ليتوضع أسفل البرعم الظهرانـــي وخلفه مباشرة (الشكل 22.13). يلتحم المتن ومجموعة أقنية

البرعمين البنكرياسيين الظهرانـــي والبطنانـــي، (الشكل 22.13ب) وفيما بعد يُشكّل البرعم البطنانـــي الناتئَ الشّصي والجزءَ السُّفلي من رأس البنكرياس. يشتق الجزء المتبقي من الغُدّة من البرعم الظَهرانـــي. تتشكّل **القناة البنكرياسية الرئيسية** (لـــ **ويرسونغ**) بوساطة الجزء القاصي من القناة البنكرياسية الظهرانية وكامل القناة البنكرياسية البطنانية (الشكل 22.13ب)



الشكل 21.13: مراحل نماء البنكرياس آ. (30) يوم (تقريباً 5 مم)، **ب**. (35) يوم (تقريباً 7 مم). يتوضع البرعم البنكرياسي البطنانـــي في البداية قريباً من البرعم الكبدي، لكن يتحرك فيما بعد للخلف حول العفج باتجاه البرعم البنكرياسي الظهرانـــي.



الشكل 22.13: آ. البنكرياس خلال الأسبوع السادس من النمو، يتوضع البرعم البنكرياسي البطنانـــي على تماس وثيق بالبرعم البنكرياسي الظّهرانـــي. **ب**. التحام القنوات البنكرياسية، تدخل القناة البنكرياسية الرئيسية إلى العفج بمرافقة قناة الصفراء عند الحليمة الكبيرة، تدخل القناة البنكرياسية الإضافية (عندما توجد) إلى العفج عند الحليمة الصغيرة.

إمّا أن يحمي الجزء الدّانـــي من القناة البنكرياسية الظهرانيّة أو يبقى على شكل قناة صغيرة هي **القناة البنكرياسية الإضافية (سانتوريني)**. أما القناة البنكرياسية الرئيسة مع قناة

الصفراء, فتدخلان العفج معاً في موضع الحليمة الكبيرة، وأما مدخل القناة الإضافية (عندما توجد) فيوجد في موضع الحليمة الصغيرة. تفشل مجموعة القنوات في الالتحام في حوالي 10% من الحالات، وتستمر المجموعة المزدوجة الأصلية.

تتنامى في الشهر الثالث من الحياة الجنينية جزر لانغرهانس البنكرياسية من النسيج البنكرياسي المتنـــي وتتبعثر خلال البنكرياس. يبتدأ إفراز الأنسولين في الشهر الخامس تقريباً. وكذلك تتنامى الخلايا المفرزة للغلوكاغون والسوماتوستاتين من الخلايا المتنيّة ويشكل الأدمم المتوسط الحشوي المحيط بالبرعمين البنكرياسيين النسيج الضام البنكرياسي.

التناظم الجزيئي لنماء البنكرياس
MOLECULAR REGULATION OF PANCREAS DEVELOPMENT

إن **عامل النمو الليفي الأرومي** (**FGF**) و**الأكتيفين activin**. (عنصر من عائلة TGF - β) المفرزان من القردود notochord يكبحان تعبير ***SHH*** في الجزء المخصص لتشكيل البنكرياس من الأدمم الباطن المعوي. ونتيجة لذلك، فإنّ تعبير الجين PDX البنكرياسية والعفجية المتماثلة الإطار 1 وهي الجين المتحكّمة بنماء البنكرياس، مضبوط ومنظّم بدقة. ***pancreatic and duodenal homeobox 1 (PDX) gene*** ، وعلى الرغم من أنّ العوامل الأخرى الفعّالة في اتجاه نماء البنكرياس نفسه لم تحدّد بعد، فإنّه يبدو أنّ تعبير زوج الجينات المتماثلة الإطار (المحتوى) ***PAX6*** و ***PAX4*** هو الذي يُحدد نوعية الخليّة الصمّاوية، إلى حدّ أنّ الخلايا التـــي تتأثر بكلا الجينين تصبح خلايا **بيتا** (**أنسولين**)، وخلايا (**سوماتوستاتين**)، **وخلايا غما** (**عديد الببتيد البنكرياسي**) بينما تلك التـــي تخضع لتعبير الجين PAX6 وحده تصبح **خلايا ألفا** (**غلوكاغون**).

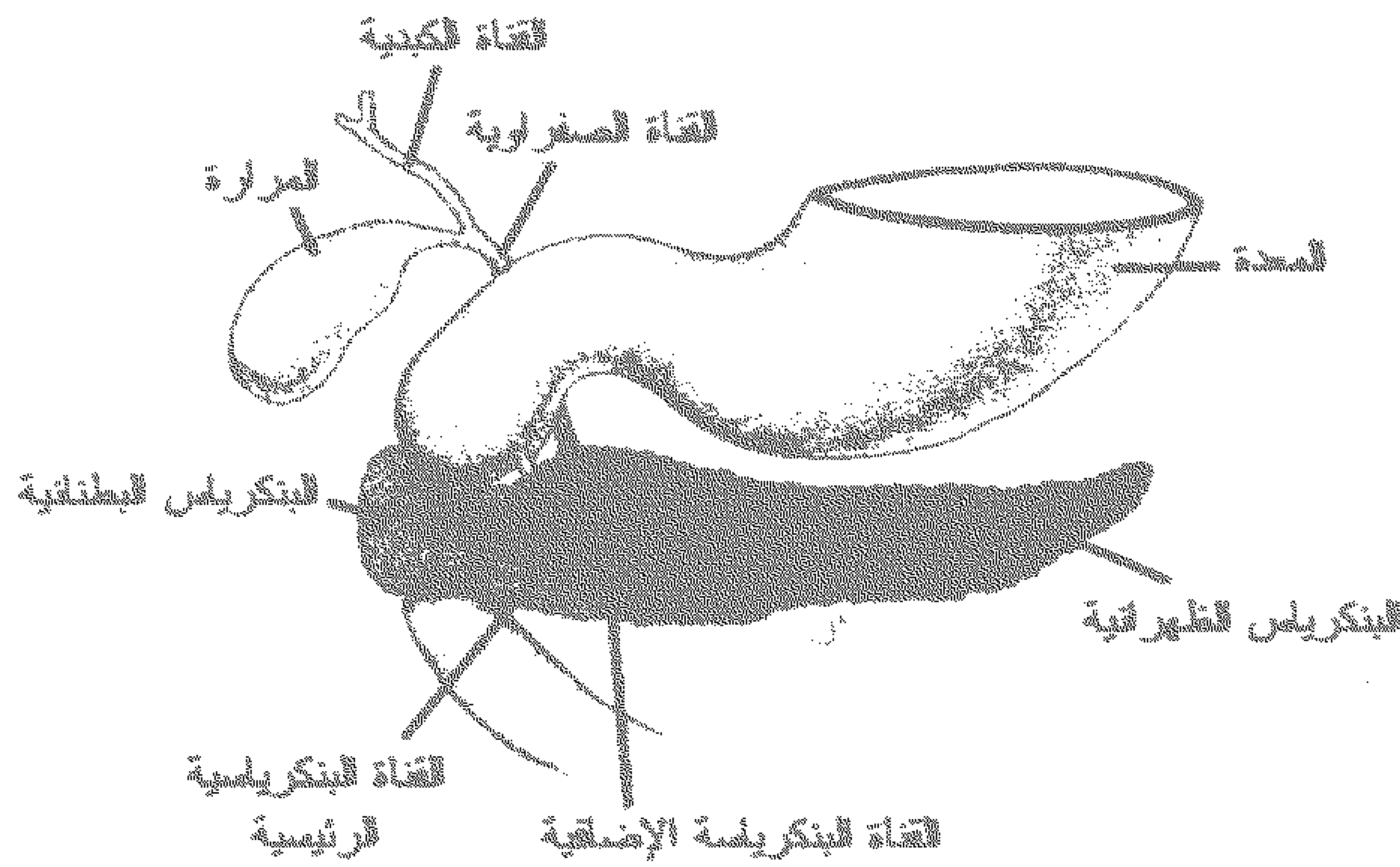
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات البنكرياس Pancreatic Abnormalities

يتألف البرعم البنكرياسي البطنانـــي من مُكوّنين يلتحمان في الحالة السوّية ويدوران حول العفج ليتوضعا أسفل البرعم البنكرياسي الظهرانـــي. لكن يُهاجر القسم الأيمن من

البرعم البطناني على طول مساره السوي أحياناً، ولكن القسم الأيسر يهاجر في الاتجاه المعاكس. يصبح العفج وفي هذه الحالة محاطاً بنسيج بنكرياسي، وبذلك تتشكل البنكرياس الحلقية annular pancreas (الشكل 23.13).

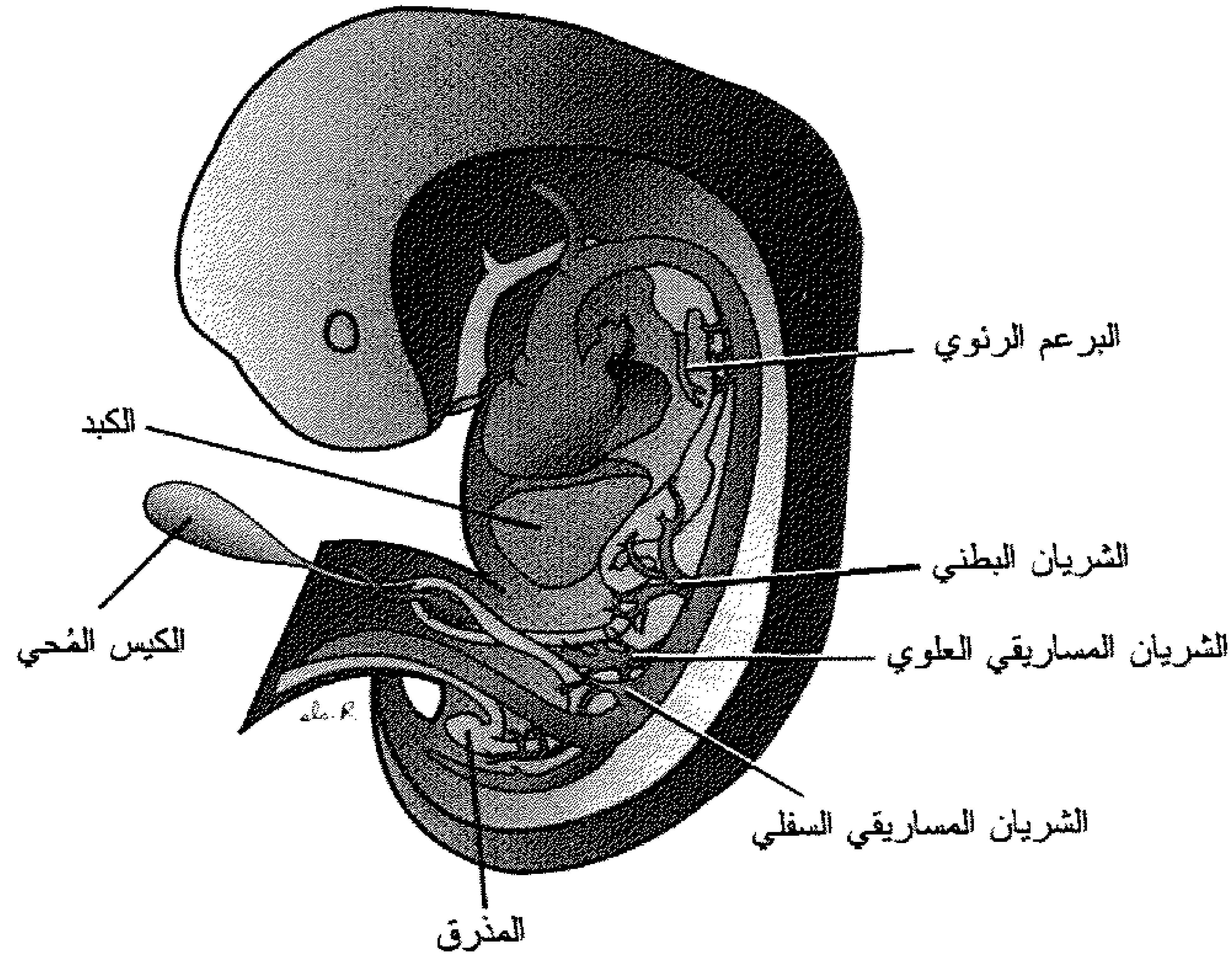
يضيق هذا التشوه العفج أحياناً ويسبب انسداداً تاماً فيه. يمكن أن يوجد نسيج بنكرياسي إضافي accessory pancreatic tissue في أي موقع من المنطقة الممتدة من النهاية القاصية للمري إلى ذروة العروة المعوية الأوّلية. والأشيع أن يتوضع في مخاطية المعدة وفي رتج ميكل حيث يمكن أن يُظهر جميع الميزات الهستولوجية للبنكرياس ذاتها.



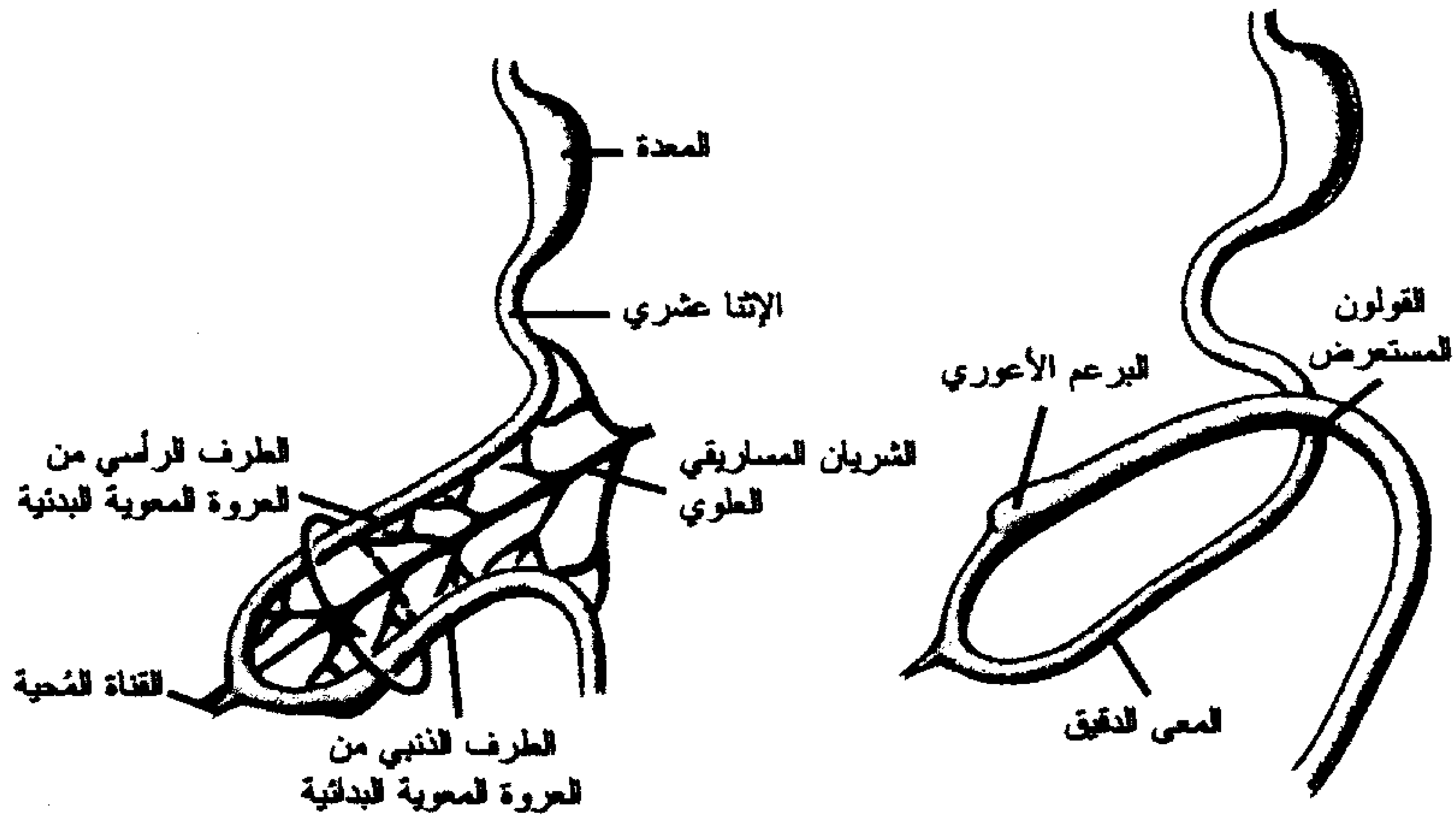
الشكل 23.13: البنكرياس الحلقية. تنشطر البنكرياس البطنانيّة وتشكّل حلقة حول العفج، مما يؤدي أحياناً لحدوث تضيّق العفج.

المعى المتوسّط Midgut

يكون المِعَى المتوسّط عند جنين بعمر (5) أسابيع، مُعَلّقاً إلى الجدار البطني الظهري بوساطة مساريق قصيرة، ويتصل مع الكيس المحي عن طريق **القناة المحيّة** أو **السويقة المحيّة** (الشكلان 1.13 و15.13). يبتدأ المِعَى المتوسط مباشرة بعد مدخل قناة الصفراء إلى العفج عند البالغ (الشكل 15.13) وينتهي عند موصل الثلثين الدانيين من القولون المستعرض مع الثلث القاصي. يُروّى المِعَى المتوسط على كامل طوله **بالشريان المساريقي العلوي** (الشكل 24.13).

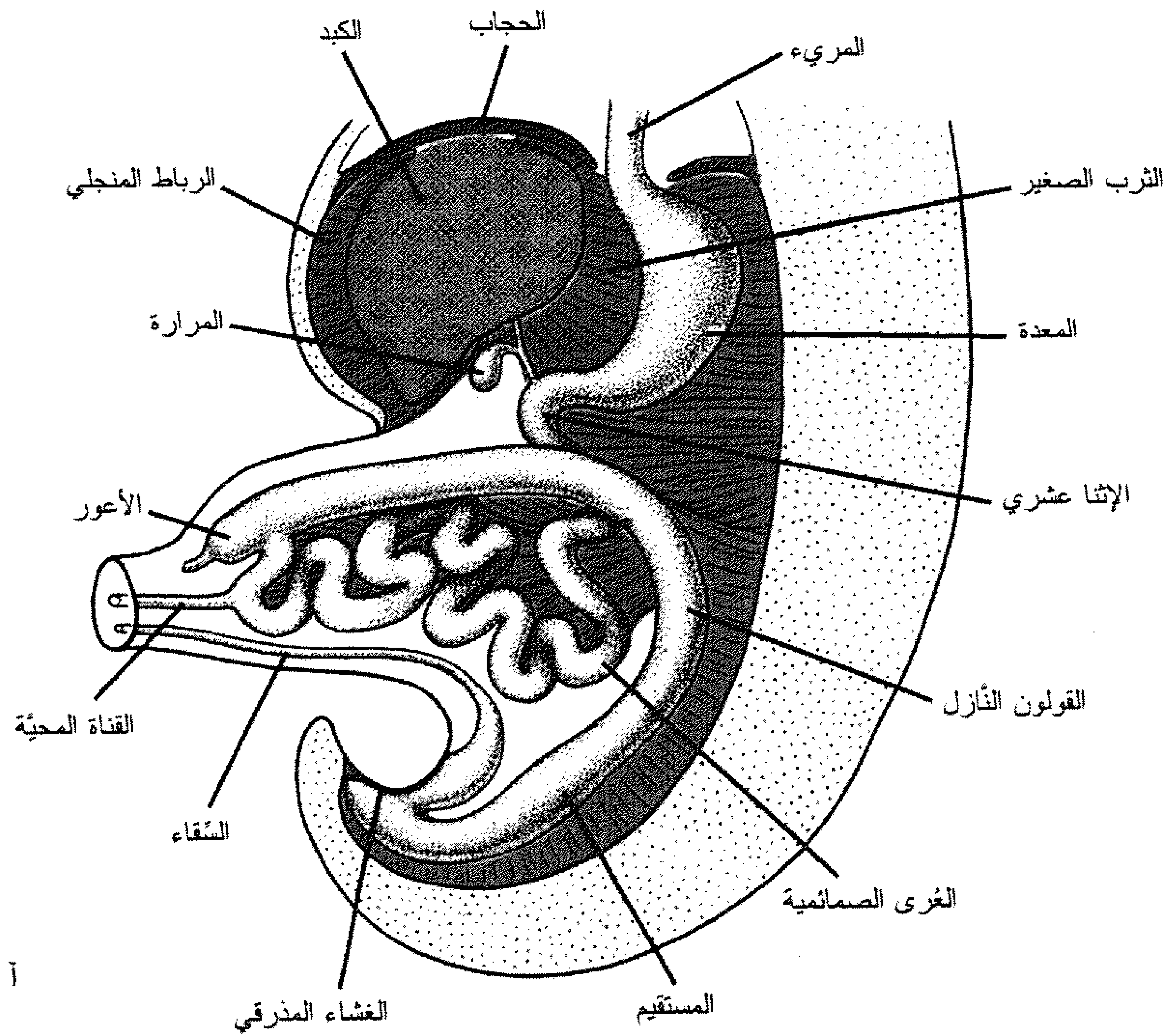


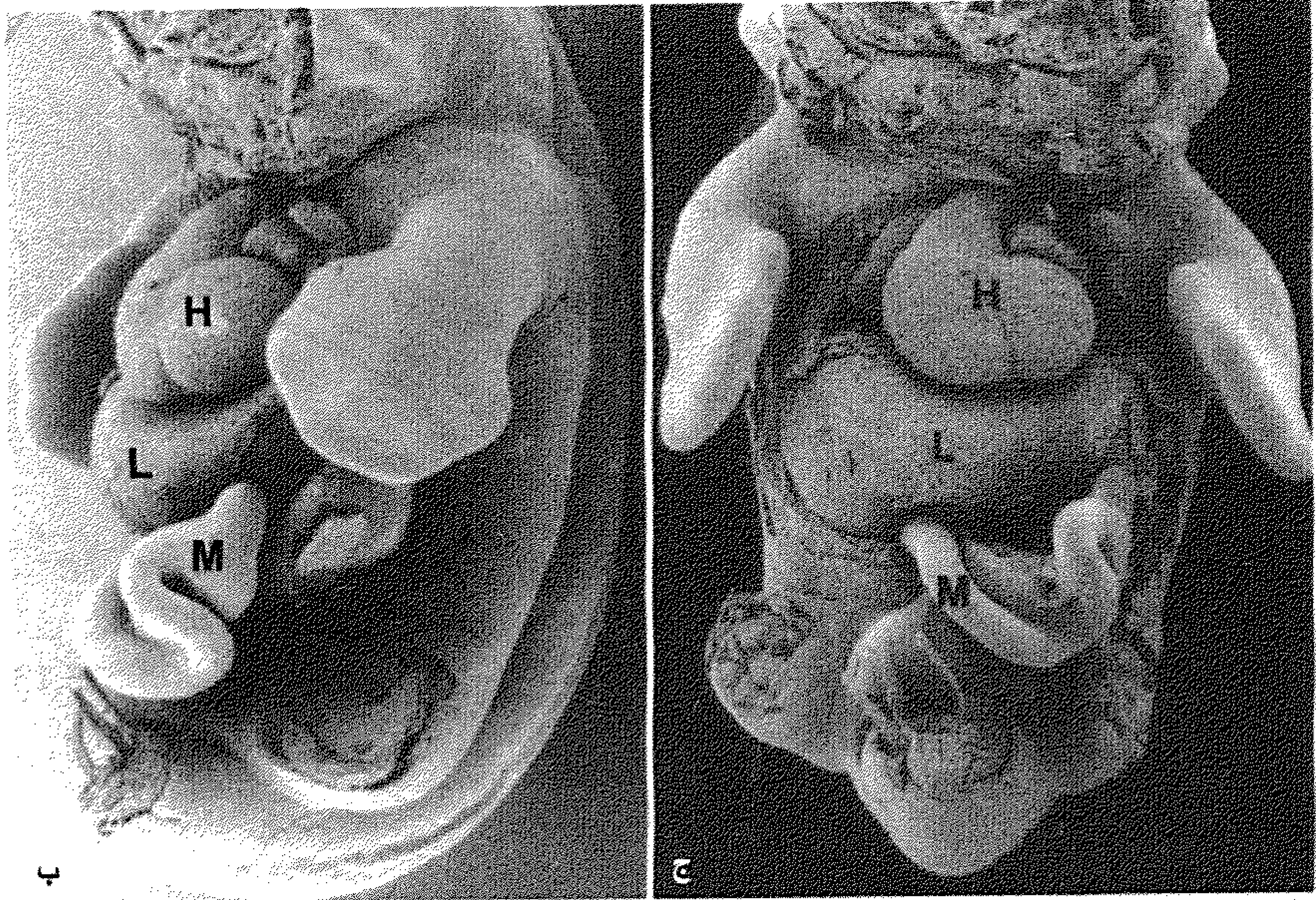
الشكل 24.13: جنين في الأسبوع السادس من النماء، يظهر التروية الدموية لقطع المِعَى وتَشكّل العروة المعوية الأوّليّةودورانها. يشكّل الشريان المساريقي العلوي محور هذا الدوران ويرويّ المِعَى المتوسّط، الشريانان الزّلاقي والمساريقي السفلي يرويّان المِعَى الأمامي والمِعَى المؤخَّر، على التوالي.



الشكل 25.13: آ. العروة المعوية الأوّليّة قبل الدوران (منظر جانبـــي) يشكّل الشريان المساريقي العلوي محور العروة، السهم، اتجاه عكس عقارب الساعة. **ب**. منظر مشابه للمنظر (آ)، مظهراً العروة المعوية الأوليّة بعد دوران 180° عكس عقارب الساعة. يمرّ القولون المستعرض من أمام العفج (الإثنا عشري).

يتميز نماء المِعَى المتوسّط بالتطاول السريع للمعَى ومسراقيها، ولذا تَشكُّل **العروة المعوية الأوّلية** (الشكلان 24.13 و25.13). تبقى العروة عند قمّتها على اتصال مفتوح مع الكيس.





الشكل 26.13: الانفتاق السُّريّ للعرى المعوية عند جنين بعمر 8 أسابيع تقريباً (الطّول الرأسي الذنبي (35) مم) يحدث تلفلُف العُرى المعوية الدقيقة وتَشكُّل الأعور أثناء الإنفتاق، ويحدث دوران الـ 90°

يتميز نماء المِعَى المتوسّط بالتطاول السريع للمِعَى ومسراقيها، ولذا تَشكُّل العروة المعوية الأوّلية (الشكلان 24.13 و25.13). تبقى العروة عند قمّتها على اتصال مفتوح مع الكيس المحي عن طريق **القناة المحيّة الضيقة** (الشكل 24.13) يتنامى الطرف الرأسي للعروة ليصبح القسم القاصي من العفج، والصائم، وجزءاً من اللفائفي. يصبح الطرف الذنبـــي الجزء السفلي من اللّفائفي والأعور، والزائدة الدوديّة، والقولون الصّاعد، والثلثين الدّانيين من القولون المستعرض.

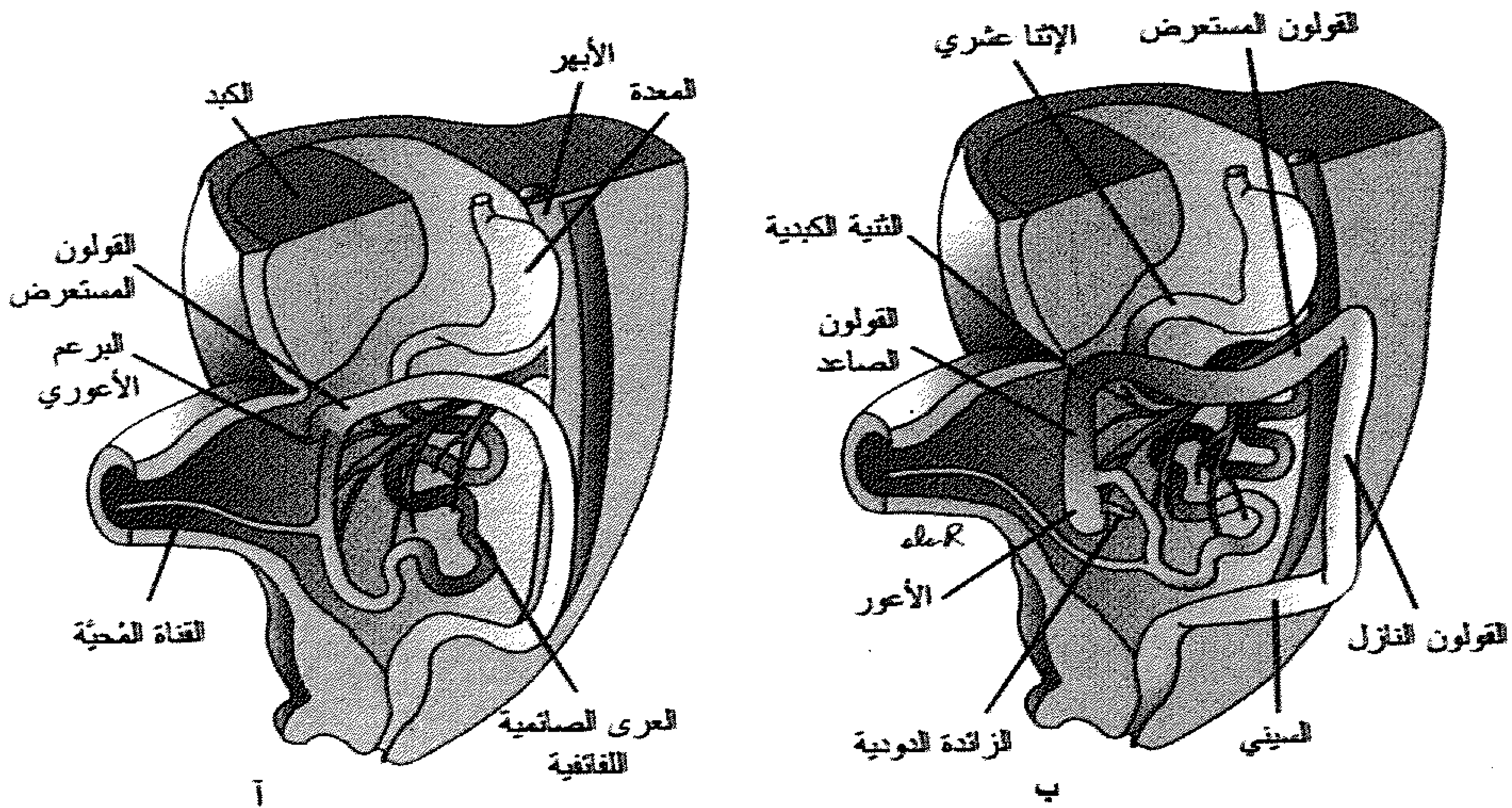
الانفتاق الفيزيولوجي PHYSIOLOGICAL HERNIATION

يتميز نماء العروة المعوية الأوّليّة بالتطاول السريع ولاسيما في الطرف الرأسي منها، ونتيجة للنمو السريع وتمدّد الكبد، يصبح جوف البطن مؤقتاً أصغر بكثير من أن يحتوي العُرى المعوية جميعها، فهي تدخل الجوف خارج الجنين ضمن الحبل السرّي خلال الأسبوع السادس من النماء (**الفتق السرّي الفيزيولوجي**)**Physiological umbilical herniation** (الشكل 26.13).

دوران المِعَى المتوسّط ROTATION OF THE MIDGUT

بالتزامن مع نموها الطولانـــي، تدور العروة المعوية الأوّلية حول محور يُشكّله **الشريان المساريقي العلوي** (الشكل 25.13) عندما ينظر إليها من الأمام، يشاهد الدوران بعكس عقارب الساعة، ويبلغ حوالي 270° عند تمامه (الشكلان 24.13 و25.13). حتـــى خلال الدوران يستمر تطاول العروة المعوية الدقيقة، ويشكل الصائم مع اللفائفي عدداً من العُرى الملفلفة (الشكل 26.13). وكذلك يزداد طول الأمعاء الغليظة لكنها لا تشارك في ظاهرة التلفلف. يحدث الدوران أثناء الانفتاق (حوالي 90°) إضافة لحدوثه خلال رجوع العرى المعوية إلى ضمن جوف البطن (180° المتبقية) (الشكل 27.13).

الأولى أثناء الإنفتاق، ويحدث دوران الـــ 180° الباقية أثناء رجوع المِعَى إلى جوف البطن في الشهر الثالث.
ب. صورة بالمجهر الإلكترونـــي لمنظر جانبـــي لجنين فأر في المراحل نفسها تقريباً المشاهدة في (آ)، مع استئصال جدار الجسم والسَّلَى، يشغل القلب (*H*) معظم الناحية الصدرية ويشغل الكبد (*L*) معظم البطن.
ج. منظر أمامي للجنين في (**ب**) لاحظ الحجم الكبير للكبد الذي يقوم بوظيفة مكوّنة للدم في هذا الوقت، والدوران البدئي للمِعَى المتوسط المنفتق. لاحظ أنّ الحجاب بين القلب والكبد قد استؤصل.



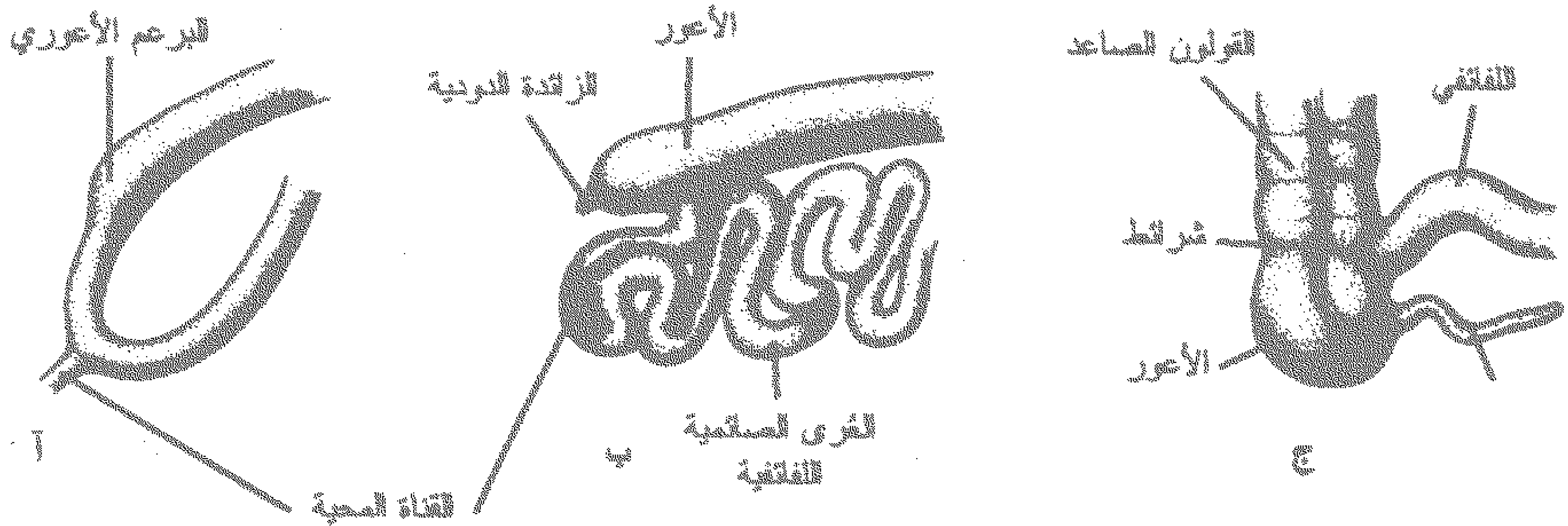
الشكل 27.13: آ. منظر أمامي للعرى المعوية بعد دورانها 270° عكس عقارب الساعة - لاحظ تلفلف العرى المعوية الدقيقة وموضع البرعم الأعوري في الربع العلوي الأيمن من البطن. **ب**. منظر مشابه لـــ (آ) والعرى المعوية في وضعها النهائي إنّ انزياح الأعور والزائدة الدودية ذنبياً يضعهما في الربع السفلي الأيمن من البطن.

رجوع العرى المفتوقة RETRACTION OF HERNIATED LOOPS

تبدأ العرى المعوية المفتوقة بالرجوع إلى جوف البطن خلال الأسبوع العاشر، ومع أنّ العوامل المسؤولة عن هذا الرجوع غير معروفة بدقة، فإنّه يعتقد أنّ ارتداد الكلوة الموسّطة، وتراجع نمو الكبد، وتوسّع البطن تؤدي جميعها أدواراً هامة لحدوث هذا الرجوع.

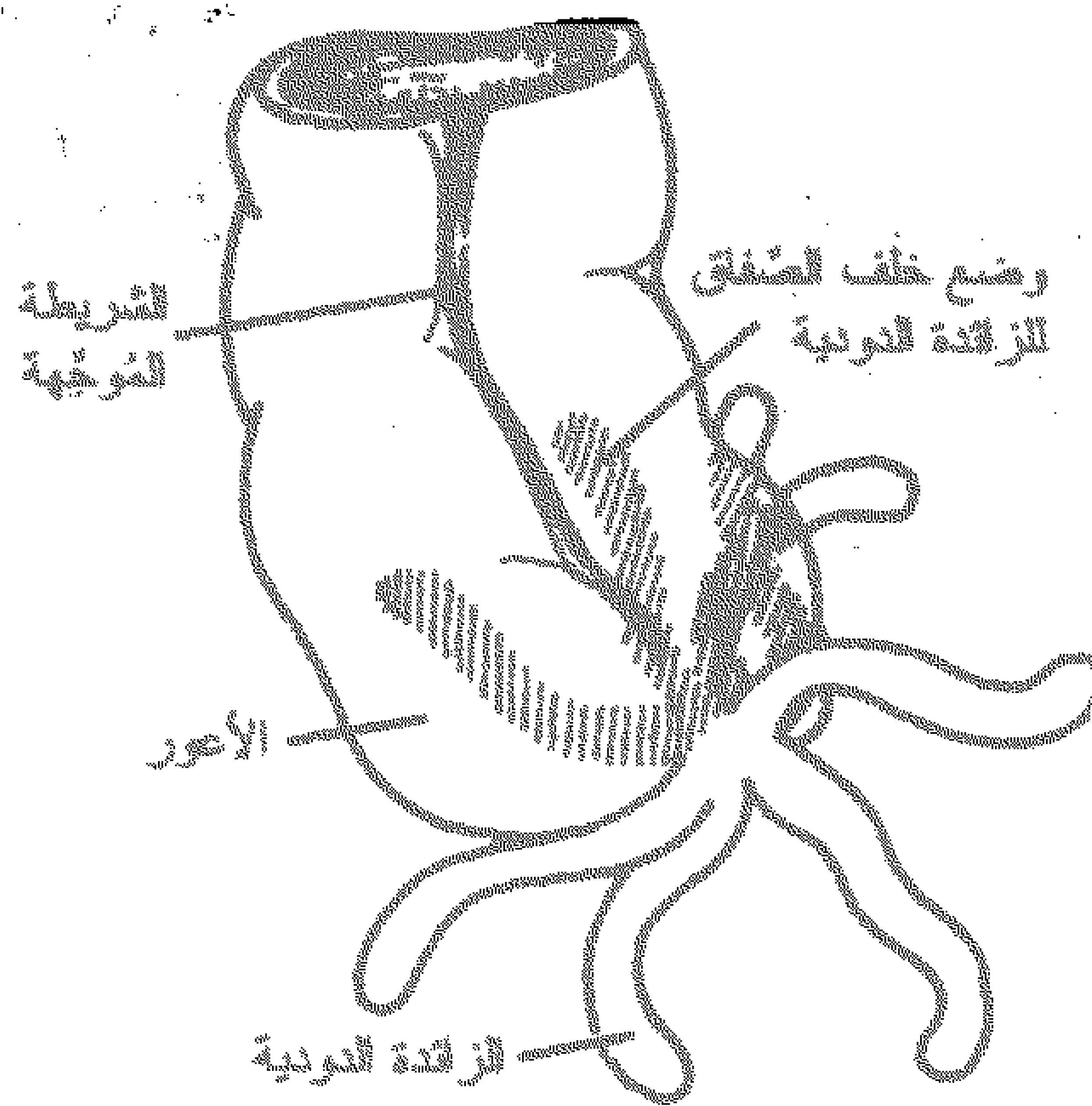
الجزء الدّانـــي من الصائم، هو الجزء الأول الذي يرجع إلى جوف البطن، ويأتـــي ليتوضع في الجانب الأيسر (الشكل 27.13آ) وتستقر العرى المعوية الرّاجعة أخيراً تدريجياً أكثر فأكثر نحو اليمين. إنّ **البرعم الأعوري cecal bud** الذي يظهر في حوالي الأسبوع السادس على شكل توسّع مخروطي الشكل في الطرف الذّنبـــي من العروة المعوية الأوّلية، هو الجزء الأخير من المِعَى الذي يعود إلى جوف البطن. ويتوضع مؤقتاً في الربع العلوي الأيمن أسفل الفص الأيمن للكبد مباشرة (الشكل 27.13آ) ومن هنا ينزل إلى ضمن الحفرة الحرقفية اليمنـــى، واضعاً **القولون الصاعد والثنية الكبدية** على الجانب الأيمن من جوف البطن

(الشكل 27.13ب). وتُشكِّل النهاية القاصية للبرعم الأعوري خلال هذه العملية رتجاً ضيقاً، هو **الزائدة الدودية appendix** (الشكل 28.13).



الشكل 28.13: مراحل متتالية في نمـــاء الأعور والزائـــدة الدودية. آ. 7 أسابيع. **ب**. 8 أسابيع. ج. وليد حديث الولادة.

ولما كانت الزائدة تتطوّر خلال نزول القولون، فإن توضعها النهائي كثيراً ما يكون خلف الأعور أو القولون، ويدعى هذا التوضع للزائدة **الوضع خلف الأعور** أو **خلف القولون**، على التوالي (الشكل 29.13) retrocecal retrocolic

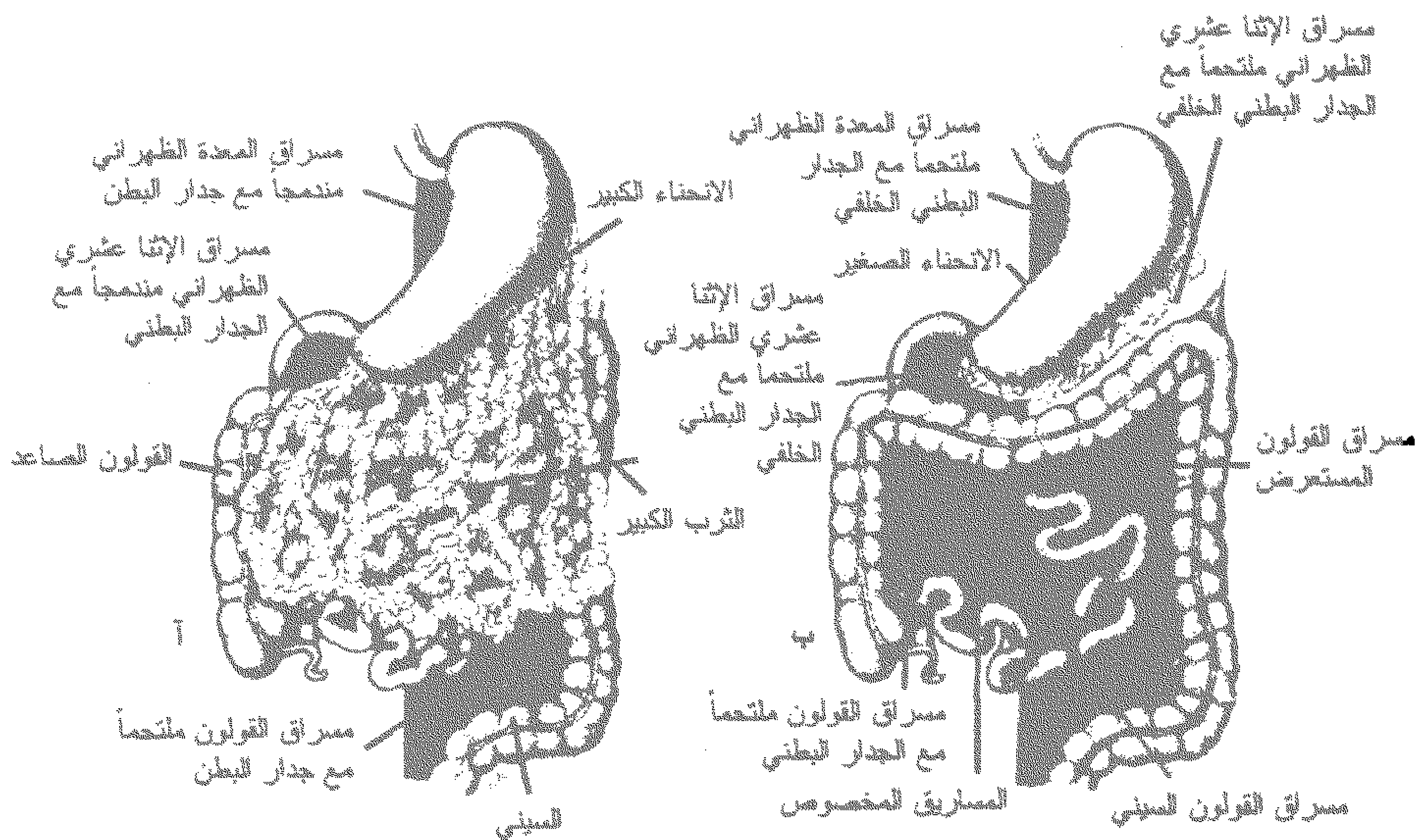


الشكل 29.13: المواضع المختلفة للزائدة الدودية: تكون الزائدة خلف الأعور أو خلف القولون في حوالي 50% من الحالات.

مساريق العرى المعوية MESENTERIES OF THE INTESTINAL LOOPS

يخضع مسراق العروة المعوية الأوّلية، أي **المساريق المخصوصة mesentery proper**،

لتبدلات عميقة أثناء دوران الأمعاء وتلففها. عندما يتحرك الطرف الذنبـــي للعروة إلى الجانب الأيمن من جوف البطن، فإنّ المساريق الظهرانية تنفتل حول منشأ **الشريان المساريقي العلوي**. (الشكل 24.13). ويبلغ الجزءان الصاعد والنازل من القولون مواضعهما المحدّدة فيما بعد, وتضغط مساريقاهما على صفاق الجدار البطنـــي الخلفي (الشكل 30.13). وبعد التحام طبقاتها، يتعلق القولون الصاعد والنازل في وضع خلف الصّفاق على نحو دائم. وعلى أي حال تبقى الزائدة، والنهاية السفلية للأعور، والقولون السينـــي محتفظة كلٌّ منها بمساريقها الحُرّة (الشكل 30.13ب).

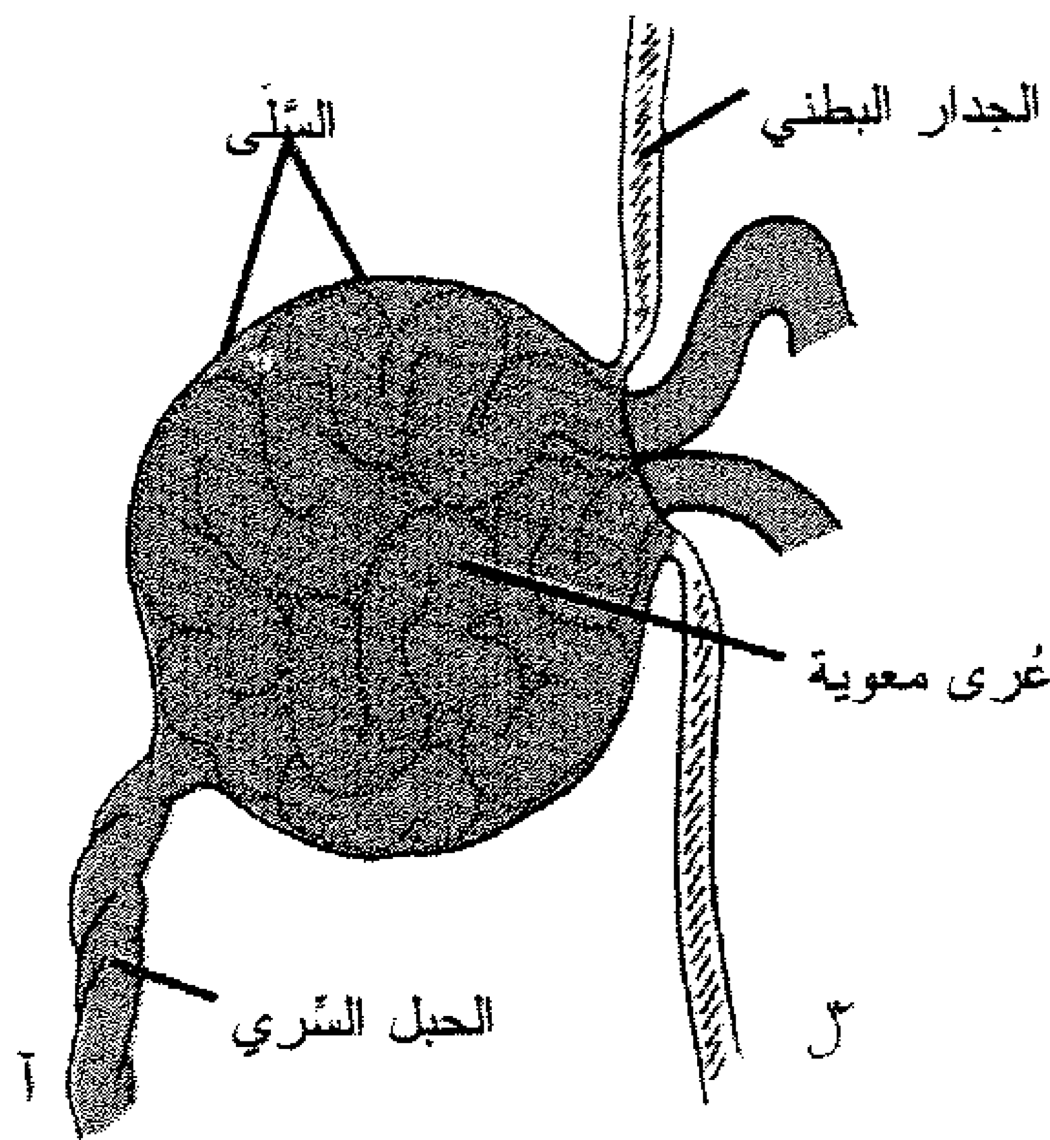


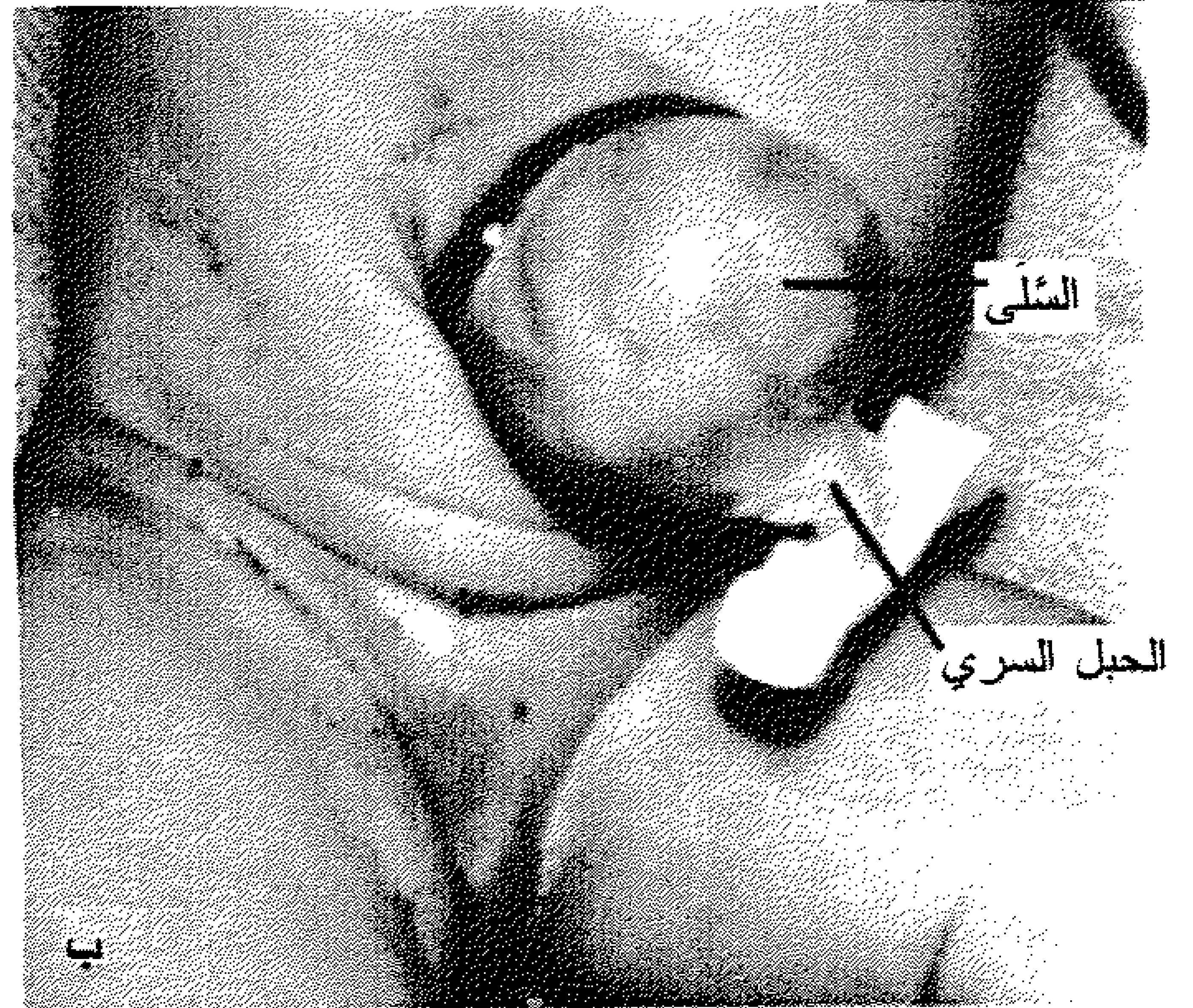
الشكل 30.13: منظر جبهي للعرى المعوية مع (آ) وبعـــد استئصال (**ب**) الثرب الكبير. (المناطق الرمادية) هي أجزاء من المساريق الظّهرانية التـــي التحمت مع الجدار البطنـــي الخلفي. لاحظ خط الاتصال مع المساريق ذاتها.

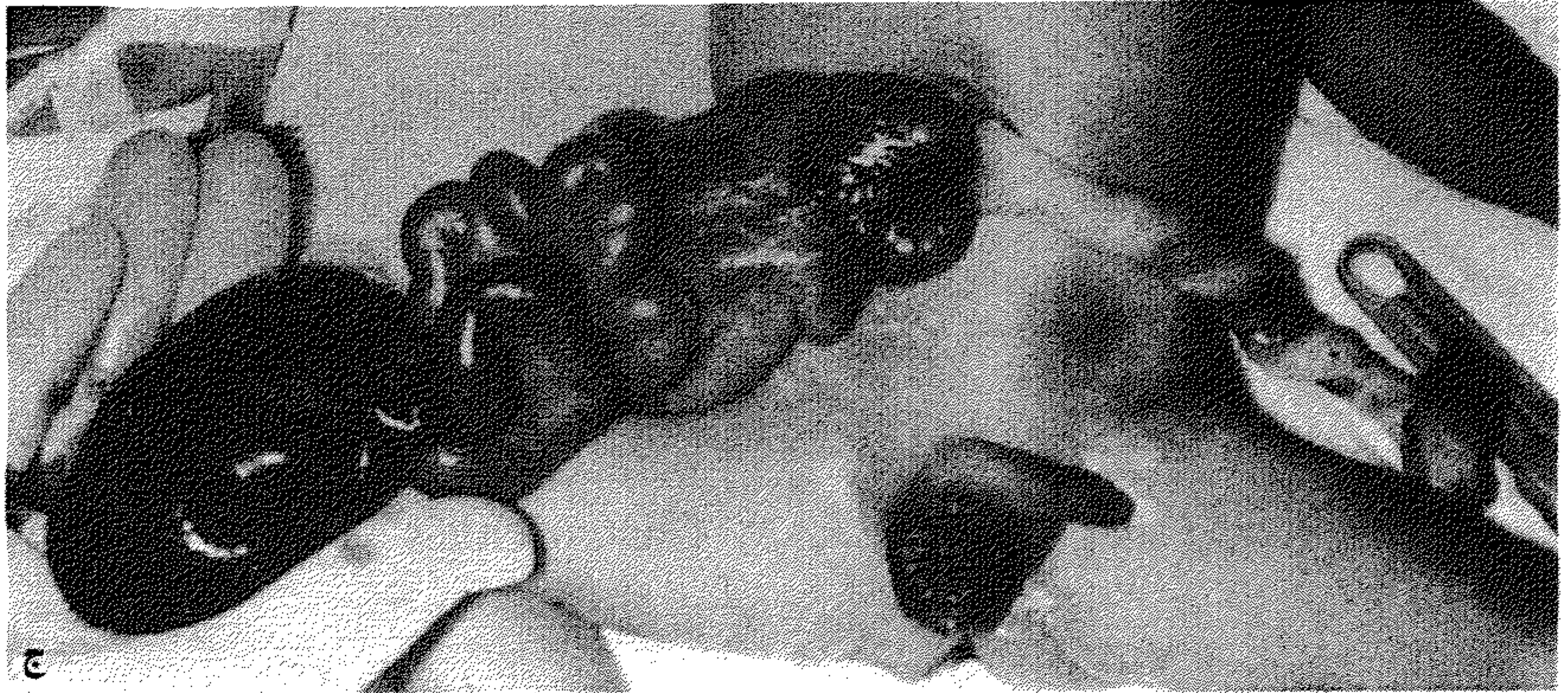
إنّ مصير مساريق القولون المستعرض مختلف. فهو يلتحم مع الجدار الخلفي للثرب الكبير (الشكل 13.13) لكنّه يحافظ على حركيته. يمتد خطّ اتصاله في النهاية من الثنية الكبدية للقولون الصاعد إلى الثنية الطحالية للقولون النازل. (الشكل30.13ب).

أما مساريق العرى الصائمية اللفائفية فتكون في البداية متمادية مع مساريق القولون الصاعد,(الشكل 21.13آ) عندما يلتحم مسراق القولون الصاعد مع الجدار البطنـــي الخلفي،

فإن مساريق العرى الصائمية اللفائفية تحصل على خط اتصال جديد يمتد من الناحية التـــي يصبح عندها الاثنا عشري (العفج) داخل الصّفاق إلى الموصل اللفائفي الأعوري (الشكل 30.13ب).







الشكل 31.13: آ. قيلة سُرَية تظهر فشل العرى المعوية في الرجوع إلى جوف البطن بعد الانفتاق الفيزيولوجي. العُرَى المعوية مُغطّاة بالسَّلَى. **ب**. قيلة سُرِيَّة عند وليد. **ج**. وليد مصاب بانشقاق البطن الخلقي. العرى المعوية رجعت إلى جوف البطن لكن انفتقت ثانيةً عبر جدار البطن، إلى اليمين عادة من السرّة في ناحية الوريد السرّي الأيمن المتنكس. وخلافاً للقيلة السريّة فهذا العيب غير مغطّى بالسّلى.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات المساريق Abnormalities of the Mesenteries

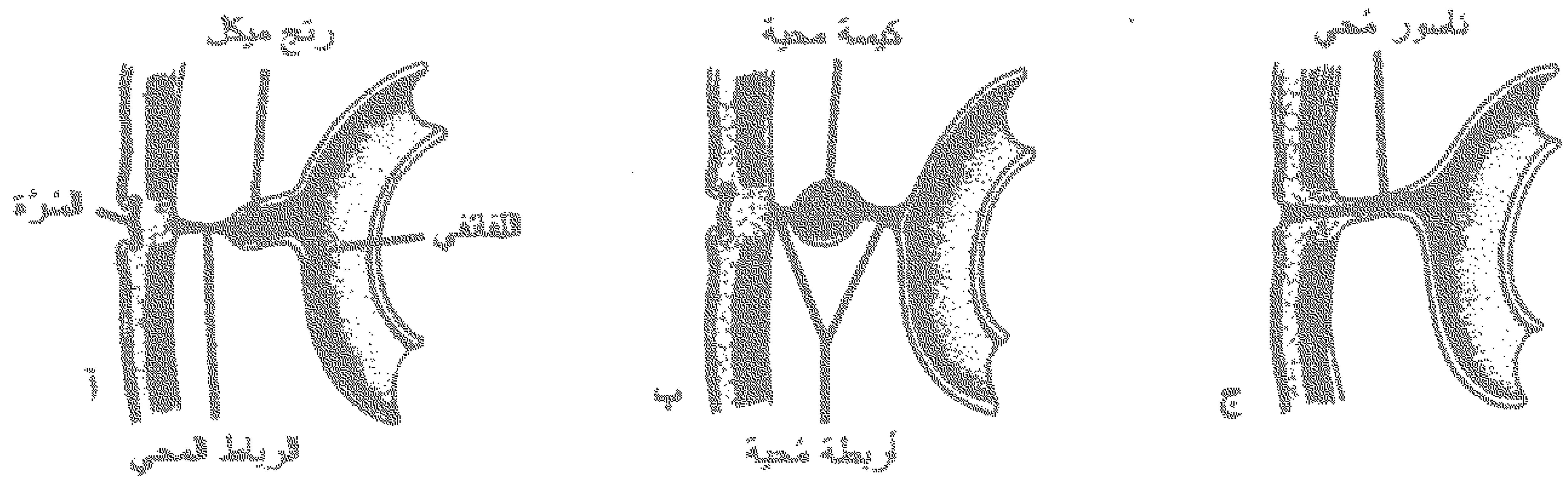
يلتحم القولون الصاعد في الحالة السويّة، عدا جزئه الأكثر ذنبياً، (حوالي 1 إنش)، إلى

الجدار البطنـــي الخلفي ويُغطّى بالصّفاق على سطحه الأمامي وسطحية الجانبين. ينجم عن بقاء جزء من مسراق القولون وجود **أعور متحرّك Mobile cecum**، وفي الشكل الأشد تحركاً, يفشل مسراق القولون الصاعد في الالتحام مع جدار الجسم الخلفي، فمثل هذا المسراق الطويل يسمح بحدوث حركات شاذّة للمعي، وحتـــى **انفتال Volvulus** الأعور والقولون. وعلى نحو مشابه، فإنَّ الالتحام غير التام للمساريق إلى جدار الجسم الخلفي يمكن أن ينجم عنه وجود جيوب وراء القولون خلف مسراق القولون الصاعد، فالفتق وراء القولون **retrocolic hernia** هو احتجاز أجزاء من المِعَى الدقيق خلف مسراق القولون.

عيوب جدار البطن Body wall Defects

القيلة السُرِيّة: Omphalocele (الشكل 31.13آ وب) تتضمَّن انفتاق أحشاء بطنية عبر الحلقة السُرّيّة المتوسعة، والأحشاء يمكن أن تشمل الكبد أو الأمعاء الدقيقة والغليظة أو المعدة أو الطحال أو المرارة، وتكون مُغطّاة بالسَّلى. سبب هذا العيب هو فشل المِعَى في الرجوع إلى جوف الجسم من انفتاقه الفيزيولوجي أثناء الفترة من الأسبوع السادس إلى الأسبوع العاشر. تحدث القيلة السريّة عند 10.000/2.5 ولادة وتترافق بمعدل عالٍ للوفيّات 25% وتشوهات شديدة مثل الشذوذات القلبية 50% وعيوب الأنبوب العصبـــي 40% ويوجد عند حوالي نصف الرضّع الأحياء المصابين بقيلة سريّة شذوذات صبغيّة.

انشقاق البطن الخلقي Gastroschisis (الشكل 31.13ج) هو انفتاق محتويات بطنية عبر جدار البطن مباشرة إلى ضمن الجوف السلوي، ويحدث وحشي السرّة في الجانب الأيمن عادة, عبر ناحية ضَعُفَت بتردّي الوريد السُرِّي الأيمن، الذي يختفي في الحالة السويّة. ولا تكون الأحشاء مُغَطّاة بالصّفاق أو السَّلى، ويمكن أن تتأذّى الأمعاء بتعرضها للسائل السَّلوي. يحدث انشقاق البطن الخِلْقي عند 10.000/1 ولادة، لكن يزداد مُعَدّل حدوثه، لاسيما بين النساء الشابات، ويمكن أن يعزى هذا الازدياد إلى استخدام الكوكايين. وخلافاً للقيلة السُرِّيّة، فإنَّ انشقاق البطن الخلقي لا يترافق بشذوذات صبغيّة أو عيوب وخيمة أخرى، لذا فمعدَّل البُقْيا ممتاز. يؤدي الإنفتال (دوران المعي) لإعاقة التروية الدموية مسبباً موت أجزاء كبيرة من الأمعاء، ويمكن أن تودي لوفاة الجنين.



الشكل 32.13: بقايا القناة المحيّة آ. رتج ميكل أو الرتج اللفائفي مع حبل ليفي (الرباط المحيّ). **ب**. الكيسة المحيّة مرتكزة على السُرّة وجدار اللفائفي بالأربطة المحيّة. ج. ناسور محيّ يصل مابين لمعة اللفائفي والسُرّة.

شذوذات القناة المحيّة Vitelline Duct Abnormalities

يبقى جزء صغير من القناة المحيّة عند 2 إلى 4% من الناس، مُشَكِّلاً جيباً خارجياً من اللفائفي، هو **رتج ميكل Meckel's diverticulun, ileal diverticulum** أو الرَّتج اللفائفي (الشكل 32.13آ). عند البالغ: يتوضع هذا الرتج على بعد 40-60 سم تقريباً عن الصمام اللفائفي الأعوري عند الحافة المقابلة للمسراق في اللفائفي، ولا يُسبِّب عادة أي أعراض. ولكن، عندما يحتوي على نسيج بنكرياسي منتبذ أو مخاطية معدية منتبذة، فقد يتسبب بحدوث تقرح أو نزف أو حتـــى الانثقاب. تتحول نهايتا القناة المحيّة أحياناً إلى حبال ليفية بينما يُشكّل الجزء المتوسّط كيسة كبيرة. هي **كيسة مَعَوِيَّة enterocystoma** أو **الكيسة المحيّة vitelline cyst** (الشكل 32.13ب) ولما كانت الحبال الليفية تجتاز الجوف الصِّفاقي، فيمكن للعرى المعوية أن تنفتل حول الشرائط الليفية وتصبح مسدودة، وينجم عن ذلك الاختناق أو الانفتال. في حالات أخرى، تبقى القناة المحيّة سالكة على كامل طولها، مشكِّلةً بذلك اتصالاً مباشراً بين السُّرَّة والسبيل المعوي. ويعرف هذا الشذوذ باسم **الناسور السرّي umbilical fistula** أو **الناسور المحيّ vitelline fistula** (الشكل 32.13ج) ويمكن عند ذلك أن نشاهد مفرزات برازية عند السُرّة.

عيوب دوران المِعَى Gut Rotation Defects

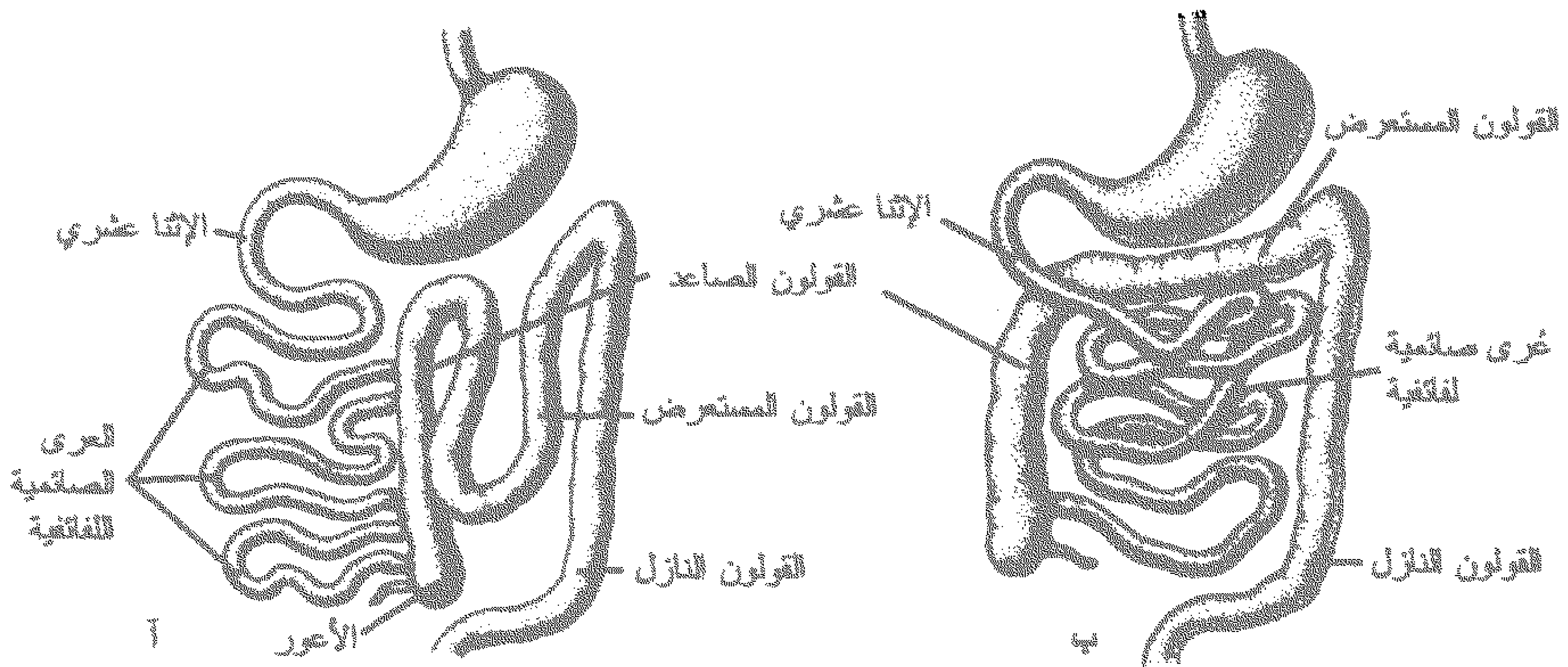
دوران شاذ للعروة المعوية يمكن أن يؤدي لانفتال الأمعاء (الانفتال volvulus) ولإعاقة التروية الدموية. تدور العروة المعوية الأوّلية في الحالة السوّية 270° عكس عقارب الساعة. يبلغ الدوران أحياناً 90° فقط وعندئذٍ فإنّ القولون والأعور، وهي الأجزاء الأولى من المِعَى

التـــي تعود من الحبل السُرّي، وتستقر في الجانب الأيسر من جوف البطن (الشكل 33.13آ)، والعرى التـــي تعود أخيراً تتحرك عندئذٍ أكثر فأكثر نحو اليمين وينجم عن ذلك حالة **القولون في الجانب الأيسر left sided colon**.

يحدث **دوران عكسي للعروة المعوية Reversed rotation of intestinal loop** عندما تدور العروة المعوية 90° مع عقارب الساعة. يمرّ القولون المستعرض خلف الإثنا عشري في هذا الشذوذ (الشكل 33.13ب) ويتوضع خلف الشريان المساريقي العلوي.

ازدواج العرى المعوية والكييسات Duplications of intestinal loop and cysts

يمكن أن يحدث في أي ناحية على طول الأنبوب المعوي. وأكثر ما توجد في ناحية اللفائفي، حيث يمكن أن يتراوح طولها من قطعة طويلة إلى رتج صغير. تحدث الأعراض عادة باكراً خلال الحياة، وتتصاحب عند 33% من المصابين بها بوجود عيوب أخرى مثل الرتوق المعوية، والشرج الأرتق، وانشقاق البطن الخلقي، والقيلة السُريّة. إنَّ سببها غير معروف، مع أنّها قد تنشأ عن تكاثر شاذ للمتن المعوي.

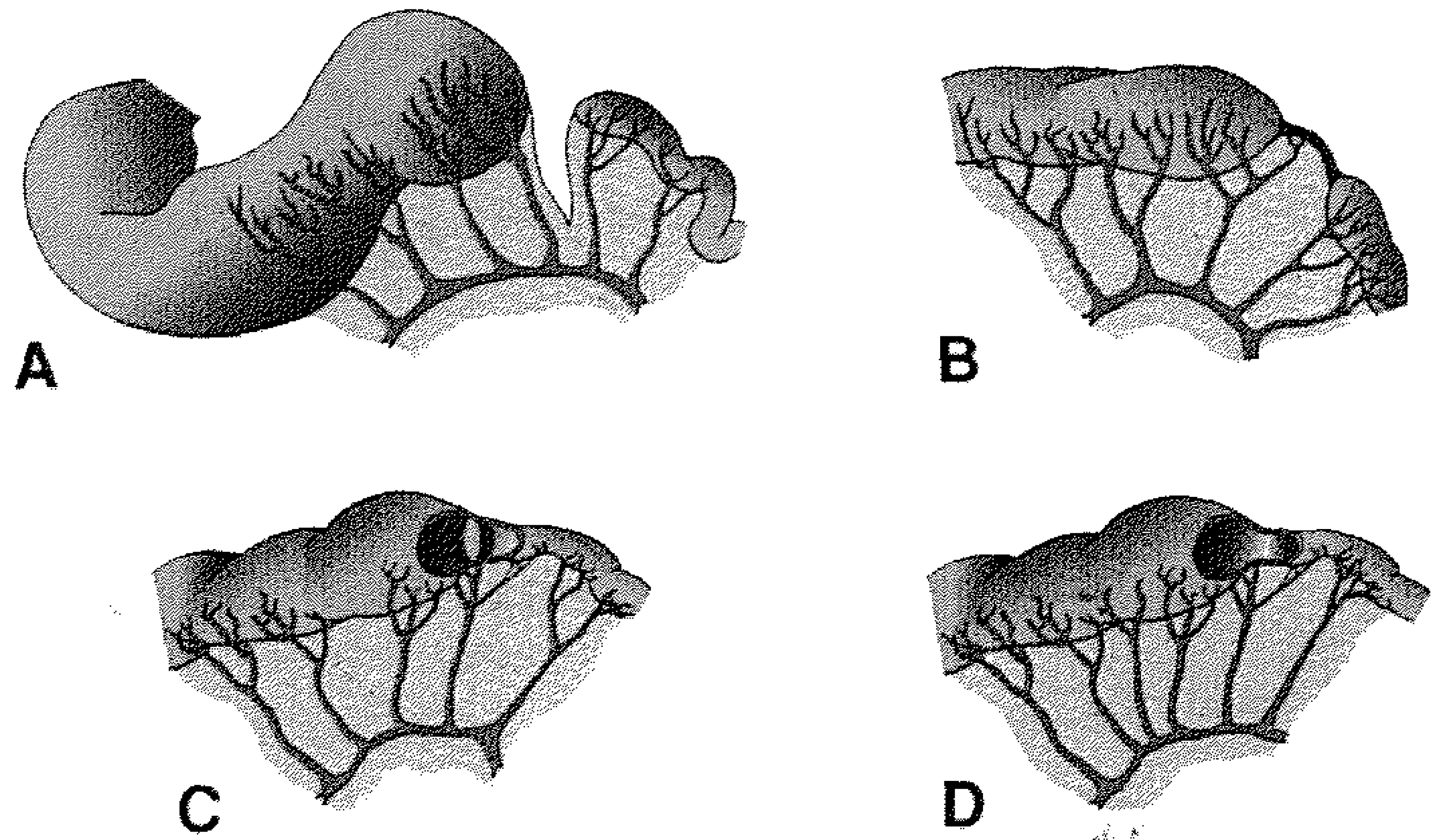


الشكل 33.13: آ. دوران شاذ للعروة المعوية الأوّلية. القولون في الجانب الأيسر من البطن، والعرى المعوية الدقيقة في الجانب الأيمن، اللفائفي يدخل الأعور من جانبه الأيمن، **ب**. العروة المعوية الأوّلية تدور 90° مع عقارب الساعة (دوران عكسي) يمر القولون المستعرض خلف العفج.

رتوق المِعَى وتضيقاته Gut Atresias and stenoses

يمكن أن تحدث **الرتوق والتضيقات** في أي ناحية من الأمعاء ويحدث معظمها في الإثنا عشري، ويحدث القليل منها في القولون، وتحدث بنسبة متساوية في الصّائم واللفائفي

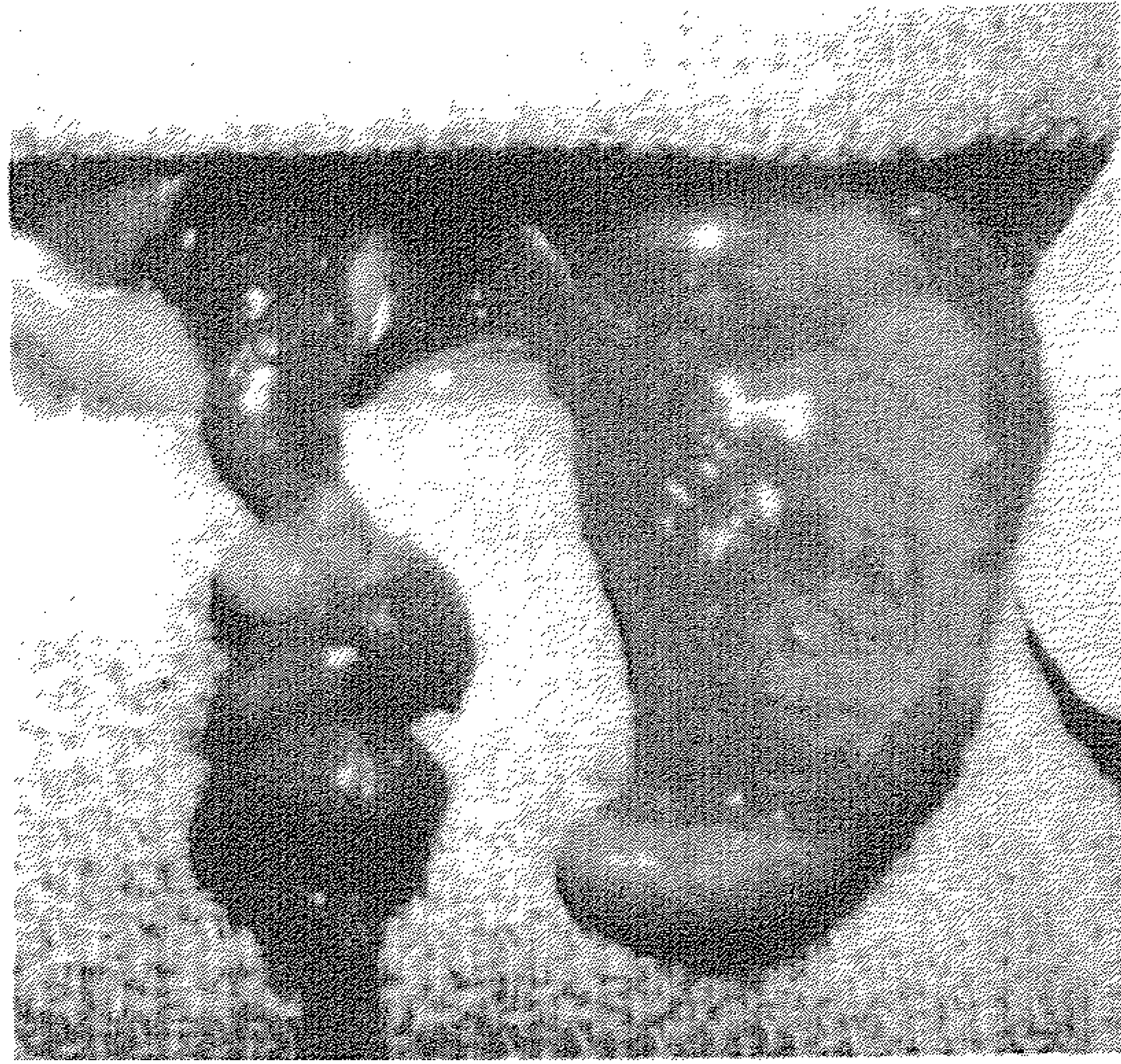
(1500/1 ولادة). ربما تحدث الرتوق في الإثنا عشري العلوي بسبب نقص إعادة التقنـــي ثانية Recanulization (الشكل 18.13) وبدءاً من الجزء القاصي للإثنا عشري وباتجاه الذّنب (ذنبياً) يصبح السبب الأكثر احتمالاً لحدوثها **الحوادث الوعائية vascular accidents**. قد تنجم هذه الحوادث عن سوء الدوران، والانفتال وانشقاق البطن الخلقي والقيلة السُرّيّة، وعيوب أخرى. ونتيجة لذلك، تعاق التروية الدموية إلى ناحية من المِعَى فيموت هذا الجزء. تغيب ناحية من المِعَى في 50% من هذه الحالات ويبقى في 20% منها حبل ليفي (الشكل 34.13آ وب) ويوجد التضيق في 20% غيرها، مع حجاب رقيق يفصل القطعة الكبيرة عن الصغيرة من المِعَى (الشكل 34.13ج) وتُشكِّل التضيقات والرتوق المتعددة بقية 10% من هذه العيوب، بمعدل 5% لكل منهما (الشكل 34.13د). يشكل **رُتَق قشرة التفاح Apple peel atresia** 10% من الرتوق. ويكون الرتق في الصائم الدّانـــي. وتكون الأمعاء قصيرة، وأما الجزء القاصي بعد العيب فيكون مُلْتَفاً حول بقيّة مساريقيّة (الشكل 35.13) ينخفض الوزن عند الرضع المصابـــين بهذا العيب ويصابون بشذوذات أخرى.



الشكل 34.13: الرتوق والتضيقات المعوية الأكثر حدوثاً **A** الأكثر شيوعاً وتحدث في 50% من الحالات، **B** و**C** تحدث بنسبة 20% لكل حالة و**D** تحدث في 5% من الحالات. يحدث معظمها بسبب حوادث وعائية، يمكن أن تحدث الاثنا عشري العلوي بسبب عدم كفاية فتح اللمعة ثانية. الرتوق (**A** و**B** و**C**) تحدث في 95% من الحالات والتضيقات (**D**) في 5% فقط.

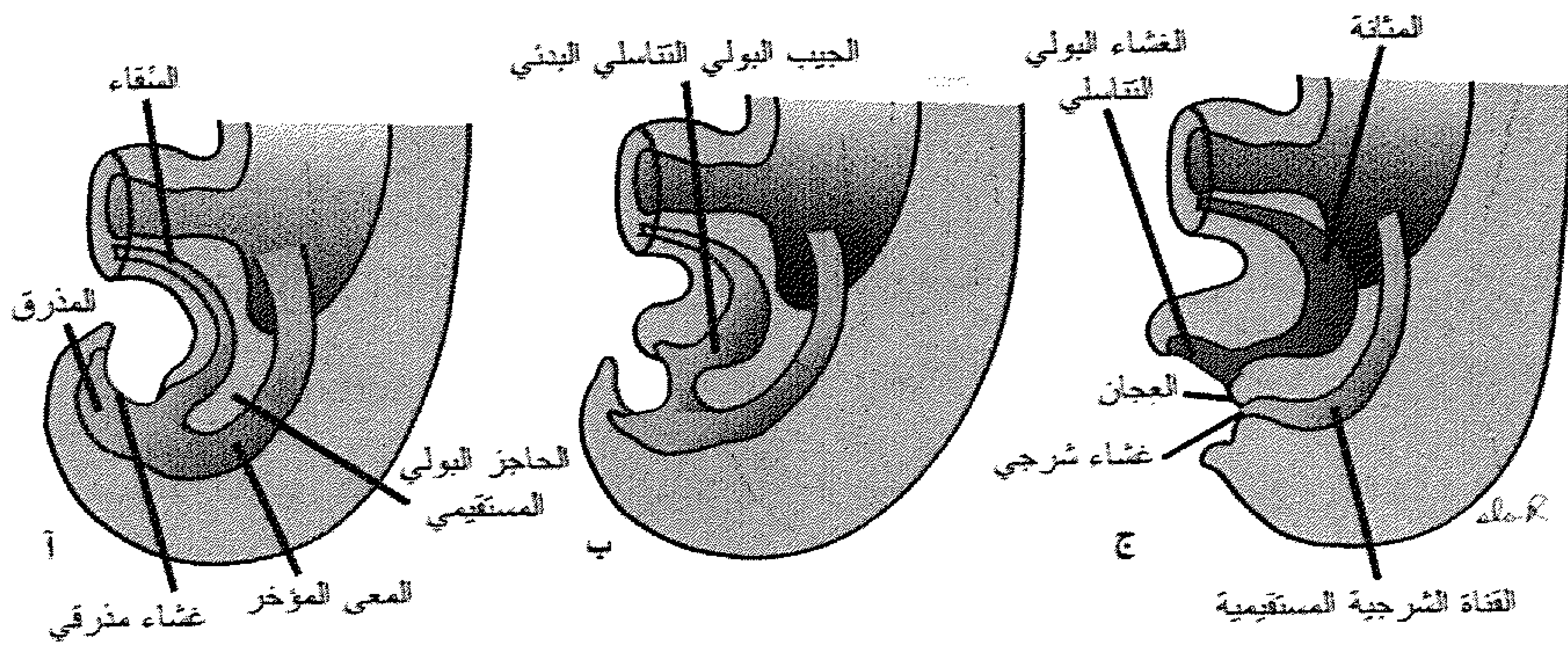
المِعَى المؤخّر Hindgut

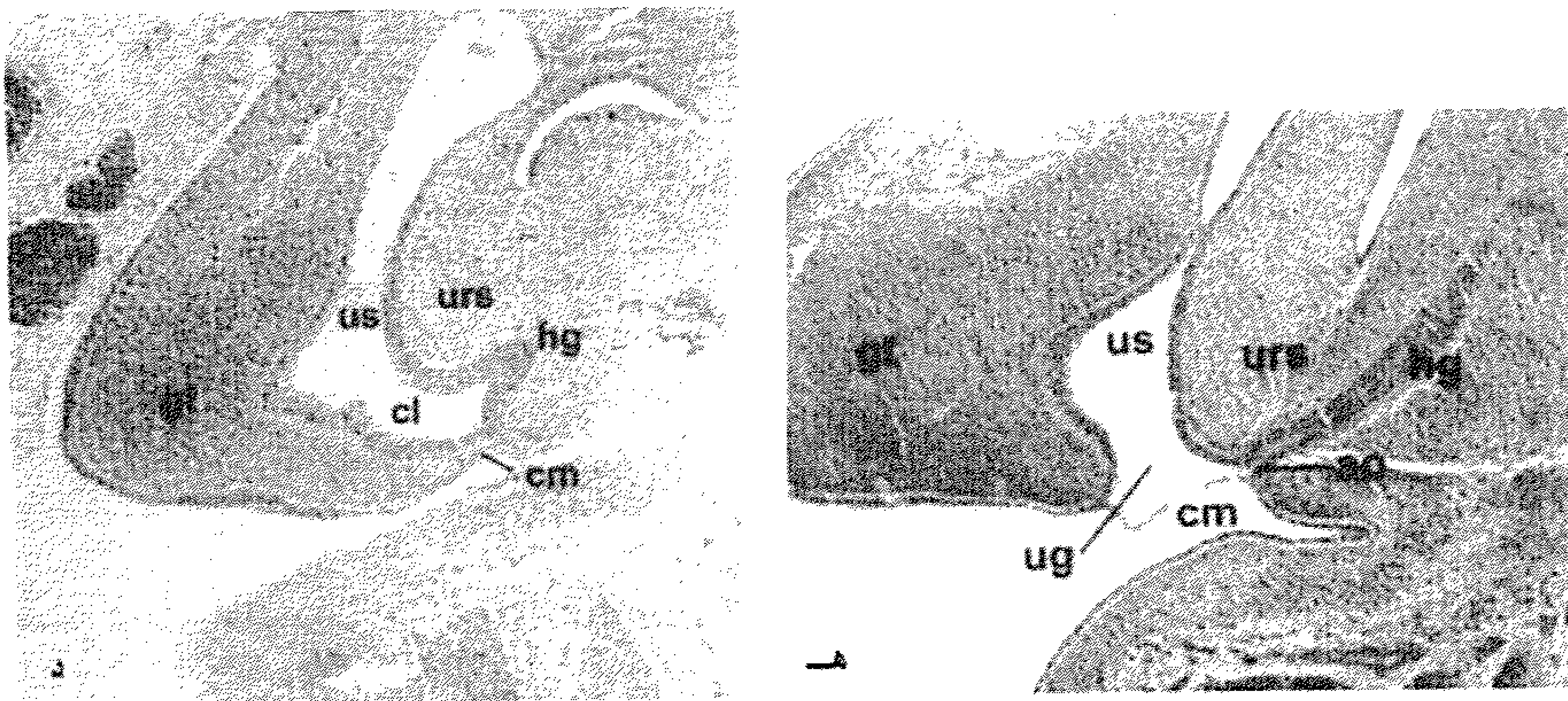
ينشأ عن المِعَى المؤخر الثلثُ القاصي من القولون المستعرض والقولون النازل والسيني والمستقيم، والقسم العلوي من القناة الشرجية. وكذلك يتشكل من الأديم الباطن للمِعَى المؤخر البطانة الداخلية للمثانة والإحليل (انظر الفصل 14).



الشكل 35.13: رتق قشرة التفاح الذي يحدث في الصائم ويشكل 10% من رتوق الأمعاء. الجزء المصاب من المِعَى ملتف حول بقيّة من المساريق.

يدخل الجزء الانتهائي من المِعَى المُؤخَّر إلى الناحية الخلفية من المَذْرَق، فهو **القناة الشرجية المستقيمية الأوَّلية primitive anorectal canal** ويدخل السِّقاء إلى الناحية الأمامية، فهو الجيب البولي **التناسلي الأوَّلي primitive urogenital sinus** الشكل (36.13آ) المَذْرق نفسه هو جوف مبطّن بالأديم الباطن ومغطّى عند حدّه البطناني بالأديم الظاهر السطحي. يقوم هذا الحدّ بين الأديم الباطن والأديم الظاهر بتشكّيل **الغشاء المذرقي cloacal membrane**. (الشكل 36.13) هناك طبقة من الأديم المتوسّط، هي **الحاجز البولي المستقيمي urorectal septum** تفصل الناحية ما بين السِّقاء والمِعَى المؤخّر، يشتق هذا الحاجز من اندماج الأديم المتوسّط المغطّي للكيس المحي والمحيط بالسقاء (الشكلان 12.13 و36.13) عندما يستمر الجنين بالنمو ويستمر الإنطواء الذّنبي، فإنّ ذروة الحاجز البولي المستقيمي تأتي لتتوضع قريبة من الغشاء المذرقي، مع أنّ البنيتين لاتتماسّان مطلقاً (الشكل 36.13 B وD). يتمزق الغشاء





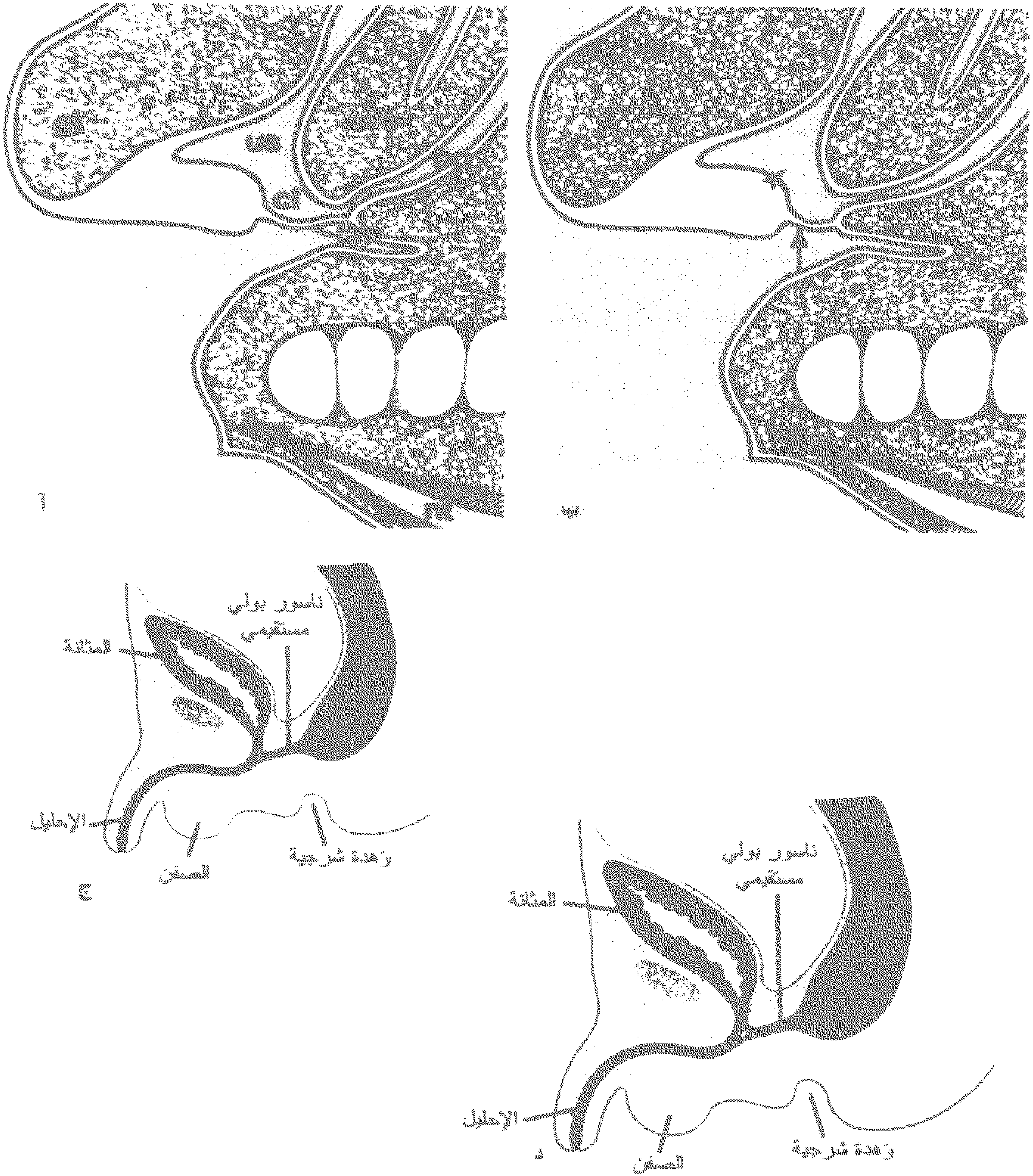
الشكل 36.13: الناحية المذرقيّة عند أجنّة بمراحل نماء متعاقبة. آ. يدخل المعَى المؤخّر الجزء الخلفي للمذرق، أي القناة الشرجية المستقيمية مستقبلاً، ويدخل السّقاء الجزء الأمامي، أي الجيب البولي التناسلي مستقبلاً. يتشكّل الحاجز البولي المستقيمي باندماج الأديم المتوسّط المغطّي للسّقاء مع الكيس المحّي (الشكل 1.13د) الغشاء المذرقي الذي يُشكّل الحدّ البطناني للمذرق، مؤلّف من الأديم الظاهر والأديم الباطن **ب**. مع استمرار الإنطواء الذنبي للجنين، يتحرّك الحاجز البولي المستقيمي إلى قرب الغشاء المذرقي، لكن لا يتماس مطلقاً مع هذه البنية. ج. يدفع تطاول الحديبة التناسلية بالجزء البولي التناسلي من المذرق إلى الأمام. يخلّق تحطّم الغشاء المذرقي فتحة للمعَى المؤخّر وفتحة للجيب البولي التناسلي. تُشكّل ذروة الحاجز البولي المستقيمي الجسم العجاني. **د**. مقطع هستولوجي عبر الناحيـــة المذرقيّة لجنين بشري بعمر (6) أسابيع مشابه لما في **ب**. للمذرق (cl) ناحية خلفية أصغر عند فتحة المعَى المؤخر (hg) وناحيـــة أمامية أكبر هي الجيب البولي التناسلي **us**. يقسم الحاجزُ البولي المستقيمي (urs) المنطقتين جزئياً، ويشكل الغشاء المذرقي (cm) حداً عند الطرف الذنبـــي من الجوف المذرقي هو الحديبة التناسلية (gt). **هـــ**. مقطع هستولوجي عبر النّاحية المذرقية لجنين بشري بعمر (7) أسابيع يشبه **ج** وفيه يتوضع الحاجز البولي المستقيمي **urs** قريباً من الغشاء المذرقي (cm) والذي ابتدأ لتـــوه بالتحطّم مخلفاً الفتحة الشرجية (ao) للمعَى المؤخّر (hg) وفتحة منفصلة للجيب البولي التناسلي (us). تشكل ذروة الحاجز البولي المستقيمي الجسم العجانـــي. سيغير نمو الحديبة التناسلية (gt) شكل الجيب البولي التناسلي، الذي سينغلق في النهاية بالتحام الطيّات الإحليلية في الذّكر. ستبقى الفتحة عند الأنثى مشكلة الدهليز إلى المهبل والإحليل (انظر الفصل 14)

المذرقي في نهاية الأسبوع السابع، فتتشكل الفتحة الشرجيّة للمعَى المؤخّر والفتحة البطنانية للجيب البولي التناسلي. وما بين هاتين، تُشكّل ذروة الحاجز البولي المستقيمي الجسم العجانـــي (الشكل 36.13ج وهــ). وفي هذا الوقت يُغلق تكاثرُ الأديم الخارجي الناحيةَ الأكثر ذنبية caudalmost في القناة الشرجية. وخلال الأسبوع التاسع، يعاد فتح (تقنية) الناحية للمرة الثانية Recanulization. وهكذا ينشأ الجزء الذنبـــي من القناة الشرجية في الأديم الظاهر، ويُروَّى بالشرايين المستقيمية السفلية وهي فروع من الشرايين الفرجية الباطنة. أما الجزء الرأسي من القناة الشرجية فينشأ في الأديم الباطن ويروّى بالشريان المستقيمي العلوي وهو استمرار للشريان المساريقي السُّفلي، أي شريان المِعَى المؤخَّر. ويتمثّل الموصل بين ناحية الأديم الباطن وناحية الأديم الظاهر من القناة الشرجيّة **بالخطّ المُمَشَّط** مباشرة أسفل الأعمدة الشرجية. تتبدَّل الظّهارة من ظهارة اسطوانيّة إلى ظهارة حرشفية مطبقة عند هذا الخط.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات المِعَى المؤخر Hindgut abnormalities

رتوق ونواسير مستقيمية شرجية Rectoanal atresias and fistulas تحدث الرتوق والنواسير المستقيمة الشرجية بنسبة 5000/1 وليد حي وتنجم عن شذوذات في تشكُّل المذرق. فإذا كان الجزء الخلفي من المذرق صغيراً جداً أي الغشاء المذرقي الخلفي قصيراً، عندها تتزاح فتحة المِعَى المؤخّر إلى الأمام، وإذا كان العيب في المذرق صغيراً، يكون الانزياح صغيراً، ولذا تكون فتحة المِعَى المؤخّر منخفضة إلى ضمن المهبل أو الإحليل (الشكلان 37.13آ وب) وإذا كانت الناحية الخلفية للمذرق صغيرة جداً، ينـــزاح موضع فتحة المِعَى المؤخر إلى الأمام أكثر إلى موضع أعلى (الشكل 37.13ج) أي تنجم الرتوق والنواسير المستقيمية الشرجية عن التوضع المنتبذ للفتحة الشرجية وليس عن عيوب في الحاجز البولي المستقيمي. والآفات السفلية (المنخفضة) شائعة بمقدار الضعف عن تلك العالية، وتلك المتوسطة بينهما هي الأقل شيوعاً. يصاب حوالي 50% من الأطفال المصابين برتوق مستقيمية شرجية بعيوب ولادية أخرى.



الشكل37.13 : آ. نماء سَوي لناحية المذرق عند جنين 7 أسابيع. الجزء الأمامي من المذرق (cl) يُشكّل الجيب البولي التناسلي (us) ويمتد الجزء الخلفي إلى فتحة المِعَى المؤخر (hg). الغشاء المذرقي (cm) يُغلق المذرق ويمتد للخلف تحت نهاية المِعَى المؤخر. (urs) الحاجز البولي المستقيمي. (nt) الأنبوب العصبي. (gt) الحديبة التناسلية. **ب**. ناحية المذرق عند جنين (7) أسابيع يُظهر تناقص حجم الجزء الخلفي من المذرق وتقاصر الغشاء المذرقي (السهم). يتسبب مثل هذا العيب بتوضع منتبذ للفتحة الشرجية في الجيب البولي التناسلي (رأس السهم) وناسور بولي مستقيمي منخفض. **ج**. ناسور بولي مستقيمي عالٍ ناجم عن تناقص كبير في حجم الجزء الخلفي للمذرق والغشاء المذرقي الذي يزيح فتحة المِعَى المؤخّر إلى الأمام أكثر. **د**. رتق الشرج. تفشل القناة الشرجية في إعادة التَقَني ثانية Recanulization, تاركةً حجاباً بين الجزء العلوي والسفلي للقناة الشرجية.

لا توجد فتحة شرجيّة في **رَتَق الشرج imperforate anus**. ويحدث بسبب عدم كفاية إعادة التقنـــي في الجزء السفلي من القناة الشرجية (الشكل 37.13د).

تَضَخُّم القولون الخلقي Congenital megacolon ينجم عن غياب العقد اللاوديَّة في جدار المِعَى (تضخّم القولون اللّاعَقَدي أو داء هيرشبرنغ aganglionic megacolon Hirschsprung disease. تشتق هذه العقد من خلايا العرف العصبـــي التـــي تهاجر من الطيّات العصبية إلى جدار المعي. إذ إنّ حدوث طفرات في الجين RET، وهي مستقبل التيروسين كيناز المُكَلَّفة بهجرة الخلايا العُرْفية (انظر الفصل 19)، يمكن أن يؤدي لحدوث تَضَخّم القولون الخلقي. ويُصاب المستقيم في معظم هذه الحالات، ويمتد العيب في 80% من الحالات إلى منتصف القولون السينـــي. وتصاب في 10-20% فقط من الحالات القِطَع القولونية المستعرضة واليمينية التوضع. ويكون كامل القولون مصاباً في 3% من الحالات.

ملخّص Summary

تنشأ ظهارة الجهاز الهضمي ومَتْن مشتقاته في الأديم الباطن، بينما ينشأ النسيج الضام والمكوّنات العضلية والمكوّنات الصّفاقية في الأديم المتوسّط. يعتمد تمايز المِعَى ومشتقاته على جينات التآثرات المتبادلة في الأديم المتوسط والتـــي يحرِّضها القنفذ الصوتـــي hedgehog (SHH) المفرز من الأديم الباطن للمِعَى وينظّم التَّعَضي الرأس – الذنبـــي للمِعَى ومشتقاته. يمتد الجهاز المعوي من الغشاء الفموي البلعومي إلى الغشاء المذرقي (الشكل 1.13) وينقسم إلى المِعَى البلعومي والمِعَى الأمامي والمِعَى المتوسّط والمِعَى المؤخر. ينشأ عن المِعَى البلعومي البلعوم والغدد المرتبطة به (انظر الفصل 15).

ينشأ عن **المِعَى الأمامي foregut** المريء والرّغامى والبرعمان الرئويان والمعدة، والجزء الدّانـــي من الإثنا عشري حتـــى مدخل قناة الصفراء. إضافة إلى أنّ الكبد والبنكرياس والجهاز الصفراوي تتنامى كانتباتات من ظهارة الأديم الباطن للجزء العلوي من الاثنا عشري (الشكل 15.13) ولما كان الجزء العلوي من المِعَى الأمامي يُقسَم بحاجز (هو الحاجز الرّغامي المريئي) إلى المريء في الخلف والرغامى والبرعم الرئوي في الأمام، فيمكن أن ينجم عن انزياح الحاجز وجود فتحات شاذة بين الرغامى والمريء. تتمايز حبال الكبد الظهارية

والجهاز الصفراوي التـــي تنامت خارجاً إلى داخل الحاجز المستعرض (الشكل 15.13)، إلى المتن. وتنشأ الخلايا المكوِّنة للدم (الموجودة في الكبد بكميات أكبر قبل الولادة منها بعد الولادة) وخلايا كوبفر وخلايا النسيج الضام في الأديم المتوسّط. تتنامى البنكرياس من البرعم البطنانـــي والبرعم الظهرانـــي اللذين يلتحمان لاحقاً ليشكلان البنكرياس الحقيقة (الشكلان 21.13 و22.13). يحيط الجزءان بالإثنا عشري أحياناً (البنكرياس الحلقية) مسببين انسداد الأمعاء (الشكل 23.13).

يُشكّل **المِعَى المتوسّط midgut** العروةَ المعوية الأوَّلية (الشكل 24.13) التـــي ينشأ عنها الجزء القاصي من الاثنا عشري بعد مدخل قناة الصفراء، وتستمر إلى موصل الثلثين الدانيين من القولون المستعرض مع الثلث القاصي. تبقى العروة الأوَّلية عند قمتها على اتصال مفتوح مؤقتاً مع الكيس المحي عبر القناة المحيّة. تنمو العروة بسرعة كبيرة خلال الأسبوع السادس، بحيث تبرز إلى ضمن الحبل السرّي (انفتاق فيزيولوجي) (الشكل 26.13). وترجع خلال الأسبوع العاشر إلى ضمن جوف البطن. وبينما تحدث هذه العمليات تدور عروة المِعَى المتوسّط (270°) عكس عقارب الساعة (الشكل 25.13). ومن الشذوذات الشائعة، بقايا القناة المحيّة، وفشل المِعَى المتوسّط في الرجوع إلى جوف البطن، وسوء الدوران، والتضّيق وازدواج أجزاء من المعي.

تنشأ عن **المِعَى المؤخّر hindgut** المنطقةُ الممتدة من الثلث القاصي للقولون المستعرض إلى الجزء العلوي من القناة الشرجيّة. ينشأ الجزء القاصي من القناة الشرجية عن الأديم الظاهر. يدخل المِعَى المؤخّر إلى الناحية الخلفية من المذرق (القناة الشرجية مستقبلاً)، ويدخل السّقاء إلى الناحية الأمامية (الجيب البولي التناسلي مستقبلاً) ويوفر تحطّم الغشاء المذرقي المغطي لهذه المنطقة حدوث اتصال مع الوسط الخارجي للشرج وللجيب البولي التناسلي. إنّ الشذوذات في حجم الناحية الخلفية للمذرق تزيح مدخل الشرج إلى الأمام، وتسبب حدوث نواسير ورتوق مستقيمية مهبلية ومستقيمية إحليلية (الشكلان 63.13 و37.13).

مشاكل للحل

1. *أظهر التصوير بالصّدى قبل الولادة وجود مَوَه السّلى Polyhnydramnios في الأسبوع*

السادس والثلاثين، وعند الولادة وجد عند الرضيع كمّيات كبيرة من السوائل في الفم وصعوبة في التنفس. ما العيب الولادي الذي قد يكون وراء هذه الموجودات؟

2. أظهر التصوير بالصّدى (الإيكو) قبل الولادة عند جنين بعمر (20) أسبوعاً وجود كتلة على الخط النّاصف يبدو أنّها تحتوي الأمعاء ومحاطة بغشاء. ما التشخيص التـي تقترحه؟ وما هو الإنذار عند هذا الرضيع؟

3. تبين عند الولادة وجود عقي في مهبل الوليدة، ولا توجد فتحة شرجية. أي نمط من العيوب الولادية لدى هذه الرضيعة. وما هو منشؤها الجنينـي؟

قراءات مقترحة

Apelqvist A, Ahlgreen U, Edlund H: Sonic hedgehog directs specialized mesoderm differentiation in the intestines and pancreas. *Curr Biol* 7:801, 1997.

Brassett C, Ellis H: Transposition of the viscera. *Clin Anat* 4:139, 1991.

Duncan SA: Transcriptional regulation of liver development. *Dev Dynam* 219:131, 2000.

Galloway J: A handle on handedness. *Nature (Lond)* 346:223, 1990.

Gualdi R, Bossard P, Zheng M, Hamada Y, Coleman JR, Zaret KS: Hepatic specification of the gut endoderm in vitro: cell signaling and transcriptional control. *Genes Dev* 10:1670, 1996.

Kluth D, Hillen M, Lambrecht W: The principles of normal and abnormal hindgut development. *J Pediatr Surg* 30:1143, 1995.

Nievelstein RAJ, Van der Werff JFA, Verbeek FJ, Vermeij-Keers C: Normal and abnormal development of the anorectum in human embryos. *Teratology* 57:70, 1998.

Severn CB: A morphological study of the development of the human liver: 1. Development of the hepatic diverticulum. *Am J Anat* 131:133, 1971.

Severn CB: A morphological study of the development of the human liver: 2. Establishment of liver parenchyma, extrahepatic ducts, and associated venous channels. *Am J Anat* 133:85, 1972.

Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Torres M, Oliver G, Gruss P: The Pax 4 gene is essential for differentiation of insulin producing β cells in the mammalian pancreas. *Nature* 386:399, 1997.

St. Onge L, Sosa-Pineda B, Chowdhury K, Mansouri A, Gruss P: Pax 6 is required for differentiation of glucagon-producing α cells in mouse pancreas. *Nature* 387:406, 1997.

Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies.* New York, Oxford University Press, 1993.

Torfs C, Curry C, Roeper P: Gastroschisis. *J Pediatr* 116:1, 1990.

Vellguth S, van Gaudecker B, Muller-Hermelink HK: The development of the human spleen. *Cell Tissue Res* 242:579, 1985.

Yokoh Y: Differentiation of the dorsal mesentery in man. *Acta Anat* 76:56, 1970.

الفصــل الرابع عشر

الجهاز البولي التناسلي Urogenital System

يمكننا تــقسيم الجهاز البولي التناسلي من الناحية الوظيفية إلى مكوّنين هما: **الجهاز البولي والجهاز التناسلي**. ولكنهما، من الناحيتين الجنينة والتشريحية متمازجان على نحو صميمي. ينشأ كلاهما من **حرف الأديم المتوسط** على طول الوجه الخلفي بجوف البطن وفــي البداية تدخل أقنيتهما المفرغة جوفاً مشتركاً هو المذرق. (الشكل1.13 آ - د).

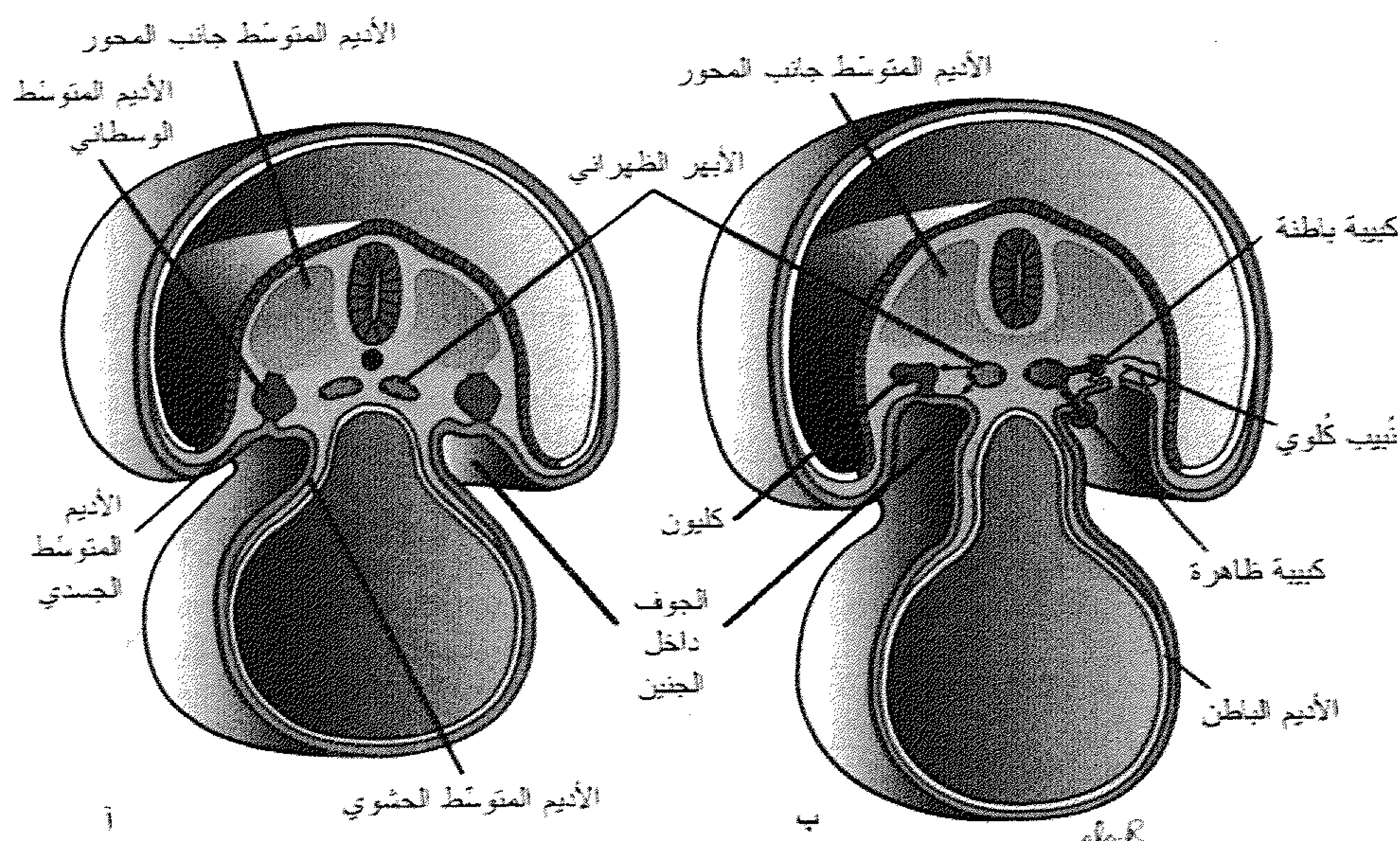
الجهاز البولي Urinary System

الأنظمة الكلوية KIDNEY SYSTEMS

ثــمّة ثلاث أنظمة كلوية متشابكة قليلاً تتشكّل على التوالي من رأسية إلى ذنبيّة أثناء الحياة داخل الرّحم عند الإنسان: هي **سليفة الكلوة pronephros والكلوة المتوسّطة mesonephros** ، **والكلوة التالية metanephros**. أولى هذه المحموعات أثرية رديمية، ولا وظيفية، ويمكن أن تكون وظيفية لفترة قصيرة أثناء الفترة الجنينية الباكرة، وتشكل الثالثة الكلوة الدائمة.

سليفة الكلوة pronephros

تَتَمثَّل سليفة الكلوة في بداية الأسبوع الرابع بحوالي 7 إلى 10 مجموعات خلوية صلبة في النَّاحية الرَّقبيّة (الشكلان 1.14، 2.14) تشكل هذه المجموعات وحدات إفراز لاوظيفية، هي بَضعات كلوية nephrotomes تضمحل قبل أن يتشكل المزيد من البَضعات الذنبية. ومع نهاية الأسبوع الرابع، يكون قد اختفى كلُّ مايدلّ على سليفة الكلوة.

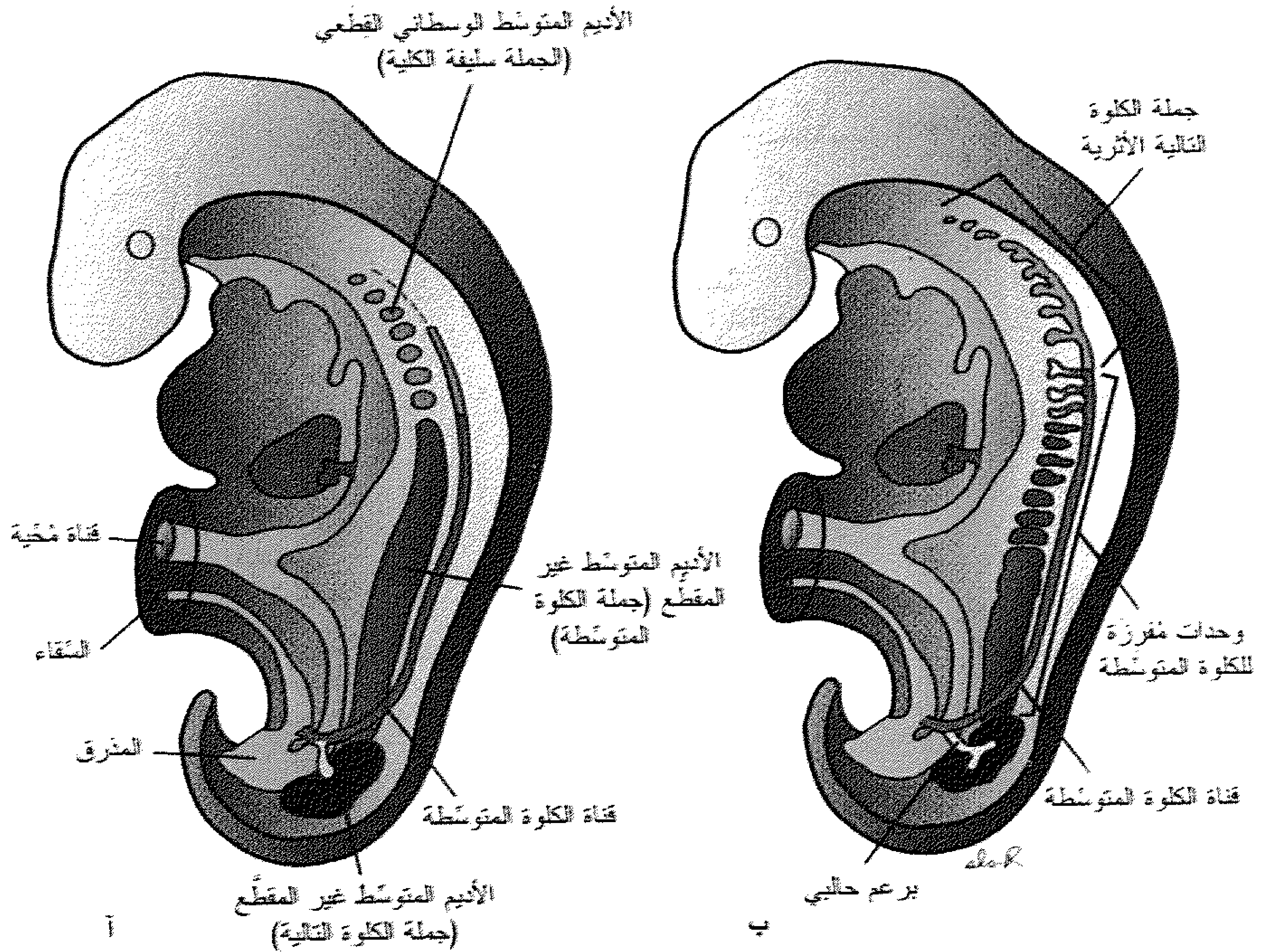


الشكل 1.14: مقطع مستعرض عبر جنين في مراحل مختلفة من النماء يُظهر تَشكُّل النُبيبات الكلوية. آ. (21) يوماً. ب. (25) يوماً. لاحظ تَشكّلَ الكبيبات الظاهرة والباطنة والاتصال المفتوح مابين الجوف داخل الجنين والنُبيب الكلوي.

الكُلوة المتوسطة mesonephros

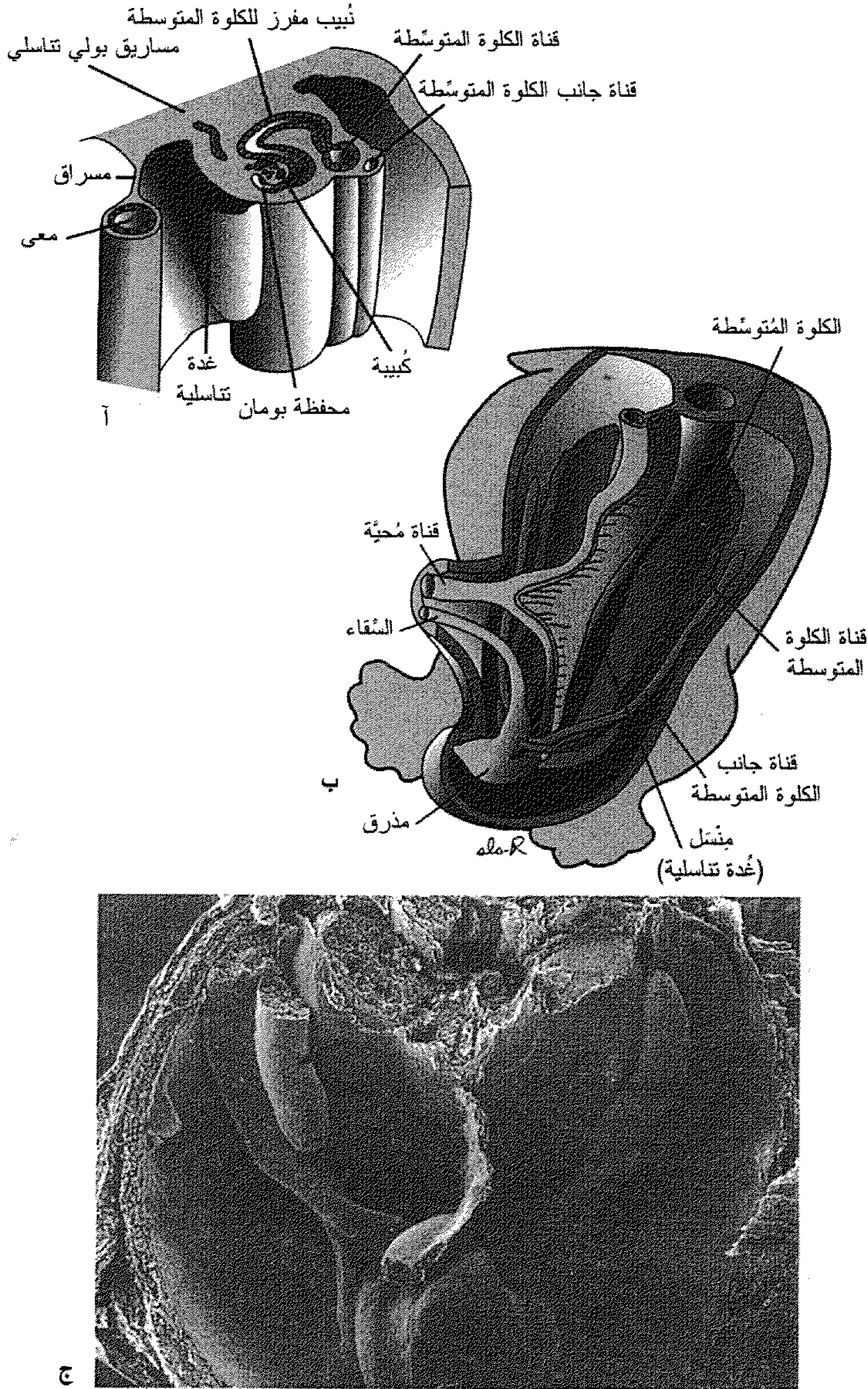
تشتق الكُلوة الموسَّطة وقنوات الكلوة المتوسّطة من الأديم المتوسّط الوسطانـــي من القطع الصدرية العليا إلى القطنية العليا (L3) (الشكل 2.14). تبدأ أول النُبيبات المفرزة من الكلوة الموسّطة بالظهور مع بداية الأسبوع الرابع من النماء، وخلال ضمور جهاز سليفة الكلوة، والتـــي تتطاول بسرعة، مشكلة عروة بشكل حرف S، ويحيط بها كفّة من الشعيرات الدموية التـــي ستشكّل الكبيبة glomeruluns عند حدّها الإنسي (الشكل 3.14آ). تُشكّل

النبيبات حول الكبيبة **محفظة بومان Bowman's capsule** وتشكل هذه البُنـــى مجتمعة ما يُسمّى الجُسيم الكلوي renal corpuscle. يدخل النبيب من الناحية الوحشية إلى القناة الجامعة الطولانية المعروفة **بقناة وولف wolffian duct** أو قناة **الكلوة الموسَّطة mesonephric** duct (الشكل 2.14 و 3.14).



الشكل 2.14: آ. علاقة الأدم المتوسط الوسطانـــي بكل من سليفة الكلوة، والكلوة الموسّطة، والكلوة التالية. في الناحية الرقبية والصدرية العليا يكون الأدم المتوسّط الوسطانـــي قُطَعيّاً، بينما يشكل في الناحية الصدرية السفلية والقطنية والعجزية كتلة صلبة من النسيج غير مُقَطّعة، هي الحبل المكوِّن للكلوة. لاحظ القناة الجامعة الطولانية التـــي تتشكّل بداية سليفة الكلوة، تتشكل لاحقاً من الكلوة الموسّطة. **ب**. النُبيبات المفرزة في سليفة الكلوة والكلوة الموسّطة عند جنين بعمر 5 أسابيع.

تشكّل الكلوة المتوسطة في منتصف الشهر الثانـــي عضواً بيضاوياً كبيراً على جانبـــي الخط الناصف (الشكل 3.14) ولما كانت الغُدّة التناسليّة النّامية على جانبه الإنسي فيتشكّل حَرف من العضوين يُعرف **بالحرف البولي التناسلي urogenital ridge** (الشكل 3.14) بينما تبقى النبيـــبات الذنبية متمايزة، فإنّ النَبيبات الرأسية والكبيبات تبدي تغيرات تنكسيّة،

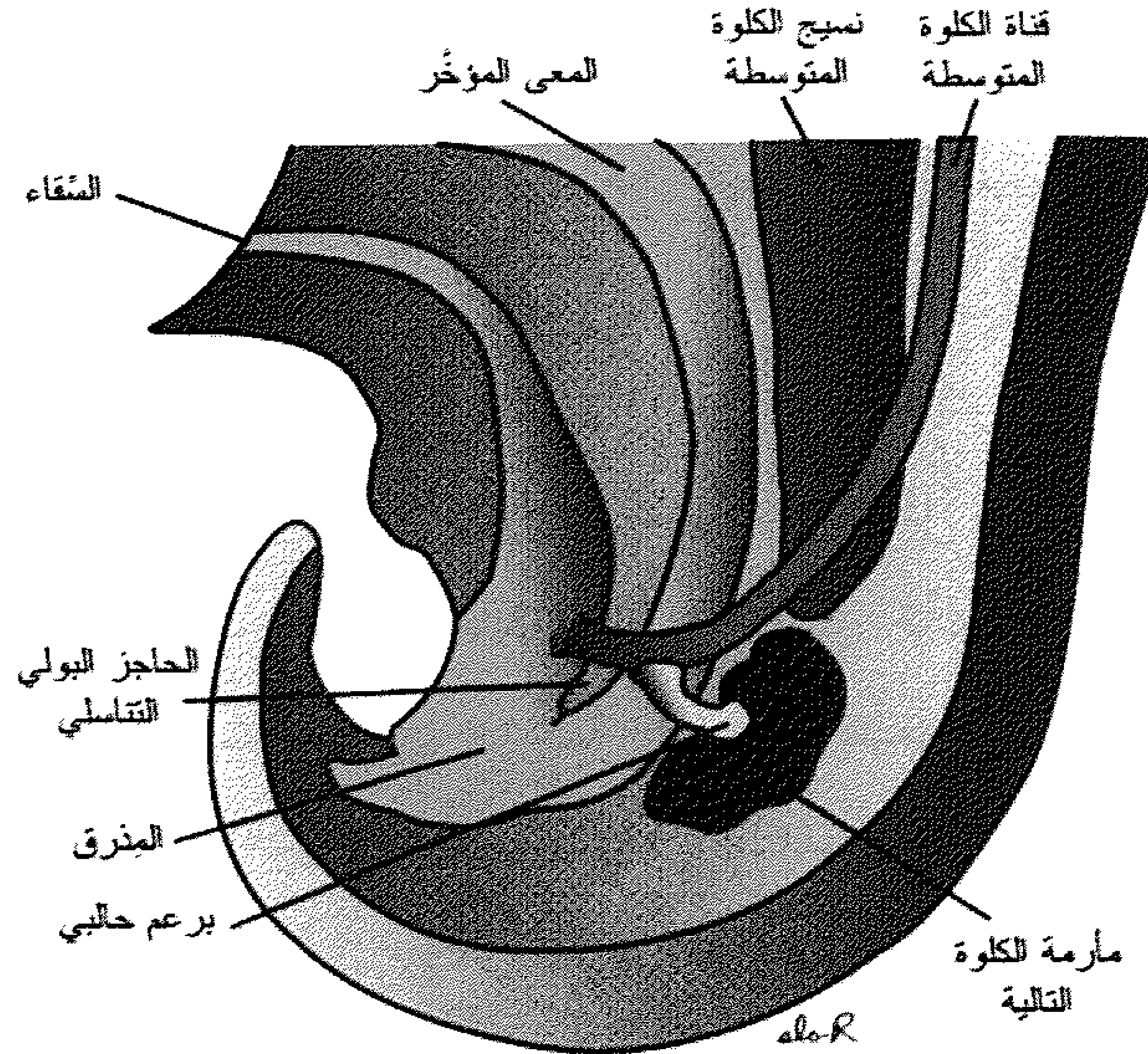


الشكل 3.14: آ. مقطع مستعرض عبر الحَرْف البولي التناسلي في النّاحية الصدرية السفلية لجنين بعمر (5) أسابيع، يُظهر تشكّل نُبيب إفرازي في الكلوة الموسّطة. لاحظ ظهور محفظة بومان وحرف الغدة التناسلية. ترتبط الكلوة الموسّطة والغدة التناسلية إلى الجدار البطني الخلفي بمسراق بولي تناسلي عريض. **ب**. علاقة الغدّة التناسلية مع الكلوة الموسّطة. لاحظ حجم الكلوة الموسّطة، تسير قناة الكلوة الموسّطة (قناة وولف) على طول الجانب الوحشي للكلوة الموسَّطة. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر يُظهر الحرف التناسلي (السهم) وقناة الكلوة الموسطة (رؤوس الأسهم). K. الكلى.

ويكون معظمها قد اختفى مع نهاية الشهر الثانـــي. تبقى عدَّة نَبيبات ذنبية وقناة الكلوة الموسَّطة عند الذّكر لتُشاركا في تشكيل الجهاز التناسلي، ولكنها تختفي عند الأنثى (انظر الجهاز التناسلي ص 396).

الكلوة التالية: الكلوة النهائية Metanephros :The definitive Kidney

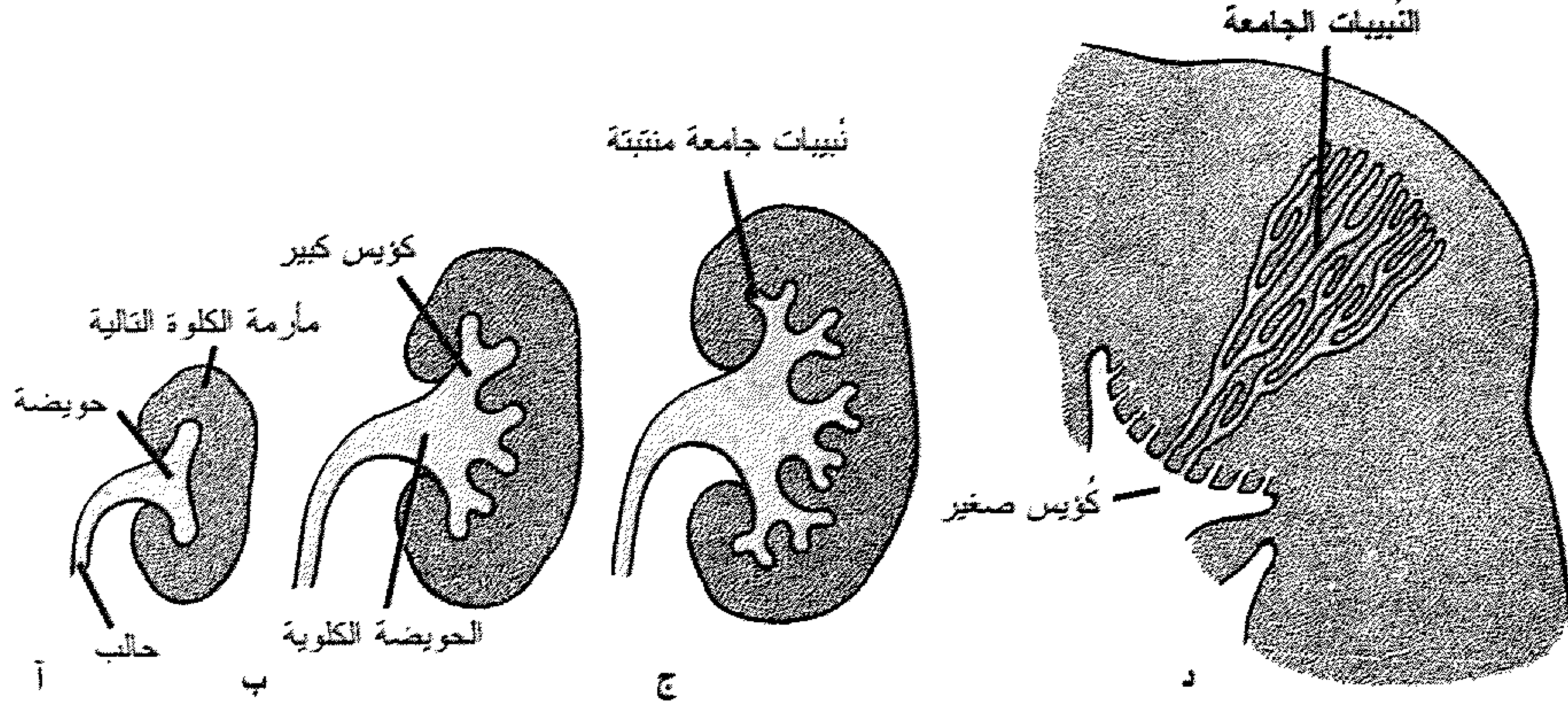
يظهر في الأسبوع الخامس **العضو البولي الثالث** أو **الكلوة التالية** أو الكلوة الدائمة، وتتنامى وحداتها المفرزة من **الأديم المتوسّط للكلوة التالية** (الشكل 4.14)، وبطريقة تنامي جهاز الكلوة الموسَّطة نفسه. بينما يــختلف نماء مجموعة القنوات عن الأجهزة الكلوية الأخرى.



الشكل 4.14: العلاقة بين المعي المؤخر والمذرق في نهاية الأسبوع الخامس. يخترق البرعم الحالبــي الأديم المتوسط للكلوة التالية (مأرمة Blastema).

الجملة الجامعة collecting system تتنامى القنوات الجامعة للكلوة الدائمة من **البرعم الحالبــي**، وهو انتبات من قناة الكلوة الموسطة قريباً من مدخلها إلى المذرق (الشكل 4.14) يخترق البرعمُ نسيجَ الكلوة التالية التـــي تتقولب فوق نهايته القاصية على شكل قلنسوة (الشكل 4.14). يتوسع البرعم لاحقاً، مشكّلاً **الحويضة الكلوية** الأوّلية، وتنشطر إلى جزئين

رأسي وذنبـــي، هما **الكؤوس الكبيرة** مستقبلاً (الشكلان 5.14آ و ب).

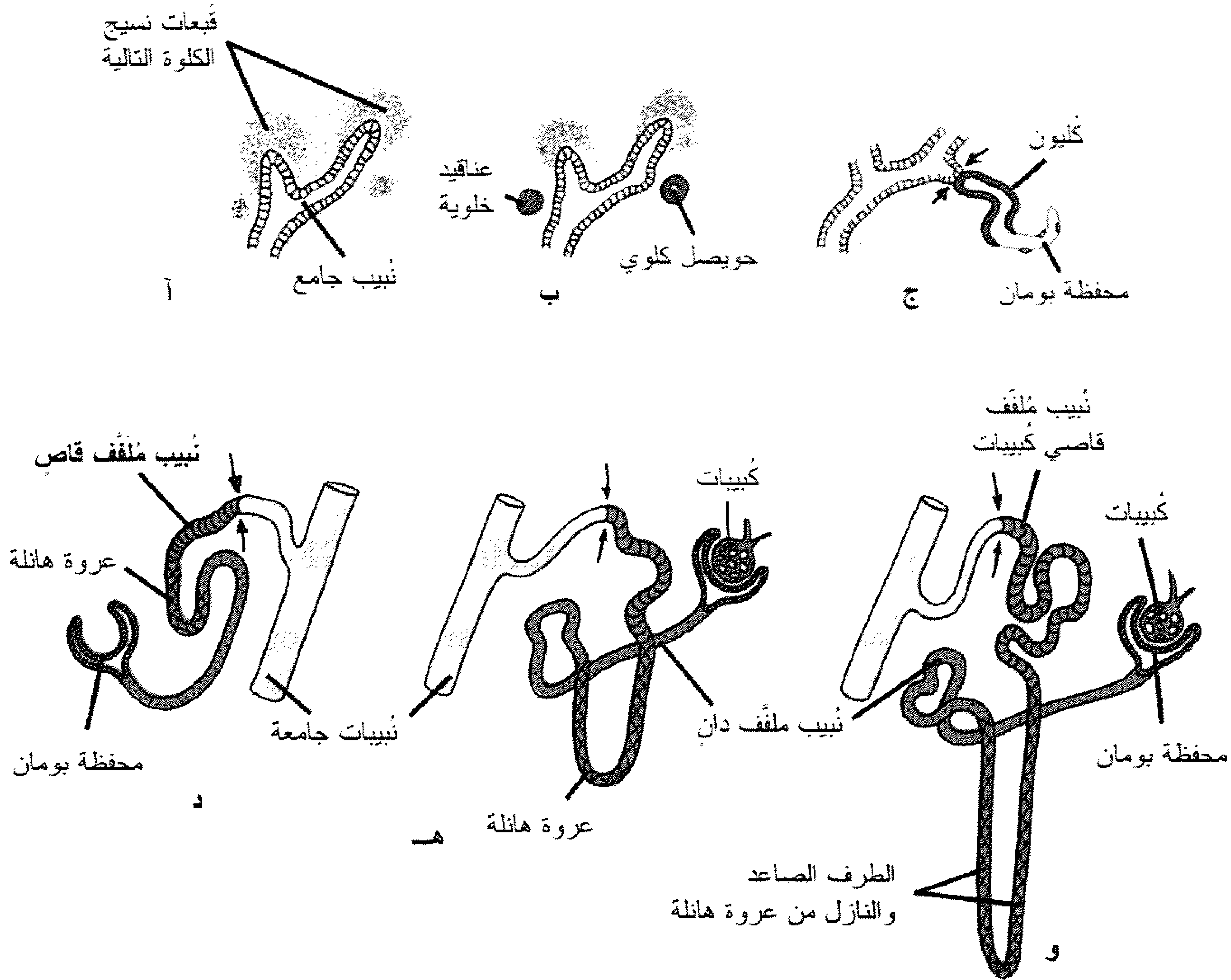


الشكل 5.14: نماء الحويضة الكلوية، والكؤوس والنَبيبات الجامعة للكلوة التّالية. آ. (6) أسابيع. **ب**. في نهاية الأسبوع السادس. ج. (7) أسابيع. **د**. وليد. لاحظ الشكل الهرمي للنبيبات الجامعة الداخلة إلى كأس صغير.

يُشكّل كل كأس برعمين جديدين خلال اختراقه لنسيج الكلوة التالية. تتابع هذه البراعم الانقسام إلى أن يتشكّل (12) جيلٌ أو أكثر من النبيبات (الشكل 5.14) ويتشكّل خلال ذلك في المحيط المزيد من النبيبات حتـــى نهاية الشهر الخامس. تكبر نُبيبات الانقسام الثانـــي وتمتص تلك من الجيل الثالث والرابع، مشكّلة الكؤوس الصغيرة minor calyces للحويضة الكلوية. وبعد ذلك تتطاول النَبيبات الجامعة للجيل الخامس في مراحل النماء المتقدمة والنامية جيداً وتتلاقى على الكأس الصغير، مشكلة **الهرم الكلوي** (الشكل 5.14د) **ينشأ عن البرعم الحالبـــي الحالبُ والحويضةُ الكلوية والكؤوس الكبيرة والصغيرة وحوالي مليون واحد إلى ثلاثة ملايين من النبيبات الجامعة.**

الجملة المفرغة Excretory system يغطّى كل نبيب جامع متشكّل حديثاً عند نهايته القاصية **بقلنسوة نسيجية** من الكلوة التالية **metanephric tissue cap** (الشكل6.14آ). تحت التأثير التّحريضي للنبيب، تشكّل خلايا القلنسوة النسيجية حويصلات صغيرة، هي **الحويصلات الكلوية renal vesicles** والتـــي تعطي بدورها نبيبات صغيرة شبيهة بحرف S (الشكل 6.14ب وج). تنمو شعيرات دموية ضمن الجيب على إحدى نهايتـــي الـــ S

وتتمايز إلى **كبيبات glomeruli**. تُشكّل هذه النبيبات، مع كبيباتها، **كُلْيونات nephrons** أو **وحدات مفرغة excretory units**. تُشكّل النهاية الدانية لكل كليون **محفظة بومان Bowman's capsule** التـــي تُفرِّض بعمق بالكبيبة (الشكل 6.14ج ود)، تُشكّل النهاية القاصية اتصالاً مفتوحاً مع أحد النبيبات الجامعة، وتُؤسِّس لمر من محفظة بومان إلى الوحدة الجامعة. يؤدي التطاول المستمر للنبيب المفرز إلى تشكّل **النبيب الملفّف الدانـــي proximal convoluted tubule** أو **عروة هانلة Loop of Henle** وتشكّل النبيب المُلَفّف القاصي distal convoluted tubule (الشكل 6.14هــ – و). أي تتنامى الكلوة من مصدرين هما: (آ) الأدم المتوسّط للكلوة التّالية الذي يعطي الوحدات المفرغة. (ب) البرعم الحالبـــي الذي يُعطي الجملة الجامعة.



الشكل 6.14: نماء وحدة مفرزة في الكلوة التالية. الأسهم، هي الموضع الذي تتخذ عنده الوحدة المفرغة (أزرق) فتحة تصلها بالجملة الجامعة (أصفر) التـــي تسمح بجريان البول من الكبيبة إلى ضمن القنوات الجامعة.

يستمر تشكّل الكليونات إلى حين الولادة. وفي ذلك الوقت يوجد حوالي مليون منها في

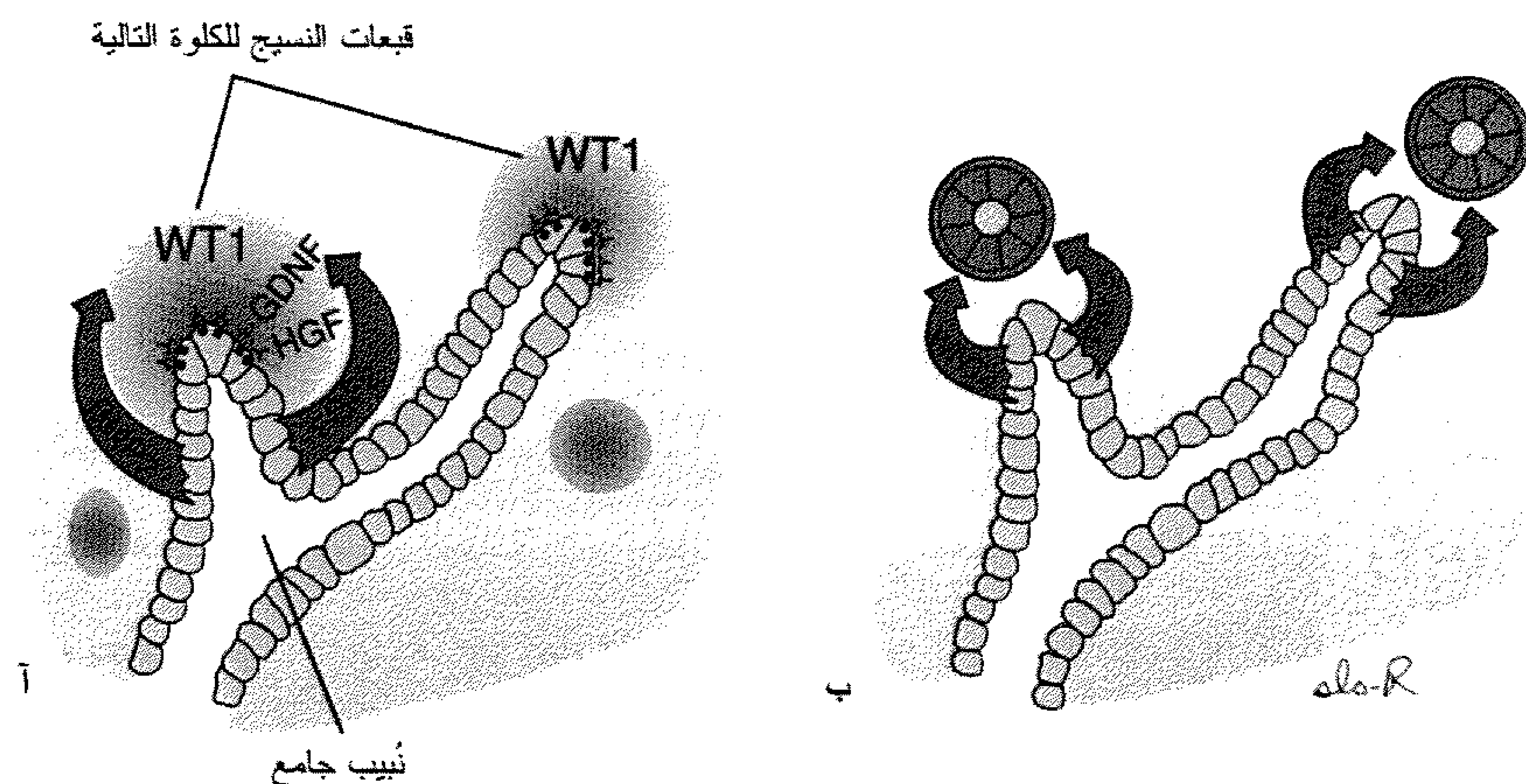
كل كلية. يبدأ إنتاج البول باكراً في الحمل، بعد تمايز الشعيرات الكُبيبية مباشرة وهي التـــي تبدأ بالتشكّل مع الأسبوع العاشر. يكون مظهر الكلوتين مظهراً مفصّصاً، لكن يختفي التفصُّص أثناء الرضاعة نتيجة نمو الكليونات أكثر مع أنّه لاتوجد زيادة في عددها.

التناظم الجزيئي لنماء الكلوة

MOLECULAR REGULATION OF KIDNEY DEVELOPMENT

يتضمن تمايز الكلوة تآثرات ظهارية ولحميّة متوسّطة في هذا المثال كما في معظم الأعضاء، تتآثر ظهارة البرعم الحالبـــي من الكلوة الموسّطة مع اللُّحْمَة المتوسّطة لمأرمة الكلوة التالية (الشكل 7.14). تخضع اللُّحْمَة المتوسّطة لتأثير (تعبّر عن ***WT1***) وهو عامل نَسْخ يجعل من هذا النسيج مُؤَّهلاً للاستجابة لتحريض البرعم الحالبـــي وكذلك يُنظّم WT1 إنتاجَ **العامل (GDVF) التَغْذَوي العَصبـــي المشتق من الدبقيات glial- erived neurotrophic factor (GDNF)** و**عامل نمو الخلية الكبدية hepatoyte growth factor (HGF)**، أو **عامل التشتُّت scatter factor** بوساطة اللّحْمَة المتوسّطة، وتنبه هذه البروتينات نمو البراعم الحالبية (الشكل 7.14آ) وتشيّد **مستقبلات التيروزين كيناز RET** لأجل GDNF، و**MET** ولأجل HGF بوساطة ظهارة البراعم الحالبية، وترسخ بذلك طرقاً لنقل الإشارة (التعليمات) بين هذين النسيجين. وتُحرِّض البراعمُ بدورها اللُّحْمَة المتوسطة عن طريق **عامل النمو الأرومي الليفي-2 (FGF-2) fibroblast grouth factor-2** و**البروتين المخلق للعظم-7 bone morphogenetic protein -7** (الشكل 7.14آ) ويَحصُر كلا عاملي النمو هذين يَحصُر الاستجابة ويُنبِّه التكاثر في اللُّحْمَة المتوسطة للكلوة التالية مع المحافظة على إنتاج ***WT1***. تتحول اللُّحْمَة المتوسطة إلى ظهارة لتشكيل الكليون بوساطة البراعم الحالبية، والتـــي تتم جزئياً بتعديل المَطْرِس خارج الخلايا، وهكذا يُستَبدل **الفيبرونكتين fibronectin** و**الكولاجين I collagen I** و**الكولاجين III collagen III**، **باللامينين laminin** و**الكولاجين نمط collagen Type IV** وهما مُركّبان مميّزان في الصَّفيحة القاعدية الظِّهارية (الشكل B 7.14). تتشكّل إضافة لذلك جزئيات التصاق الخلايا **سندريكان syndecan** و**كادهيرين إي E.cadherin** والتـــي هي أساسية لتكثف اللُّحْمَة المتوسّطة وتحويلها إلى ظهارة ويبدو أنّ

الجينات المنظمة لتحويل اللُّحْمَة المتوسّطة إلى ظهارة تستخدم ***PAX2*** و***WNT4*** (الشكل 7.14ب).



الشكل 7.14: الجينات المتحكمة بتمايز الكلية. آ. WT1 الذي تُعبّر عنه اللُّحْمَة المتوسّطة، يُمكّن هذا النسيج من الإستجابة لتحريض البرعم الحالبـي. تتآثر كذلك HGF GDNF التـي تنتجها اللُّحْمَة المتوسّطة من خلال مستقبلاتهما RET وMET، على التوالي، في ظهارة البرعم الحالبـي، لتنبه نمو البرعم وتحافظ على التآثرات. تُنبّه عوامل النّمو FGF2 وBMP7 تكاثر اللُّحْمَة المتوسّطة وتحافظ على تعبير WT1، **ب**. BMP7, PAX2 المُنتجة من البرعم الحالبـي، وتتسبّب بتظهرن اللُّحْمَة المتوسّطة استعداداً لتمايز النَبيب. يُشكّل اللامينين laminin مع الكولاجين من النمط collagen type IV IV الغشاءَ القاعدي للخلايا الظّهارية.

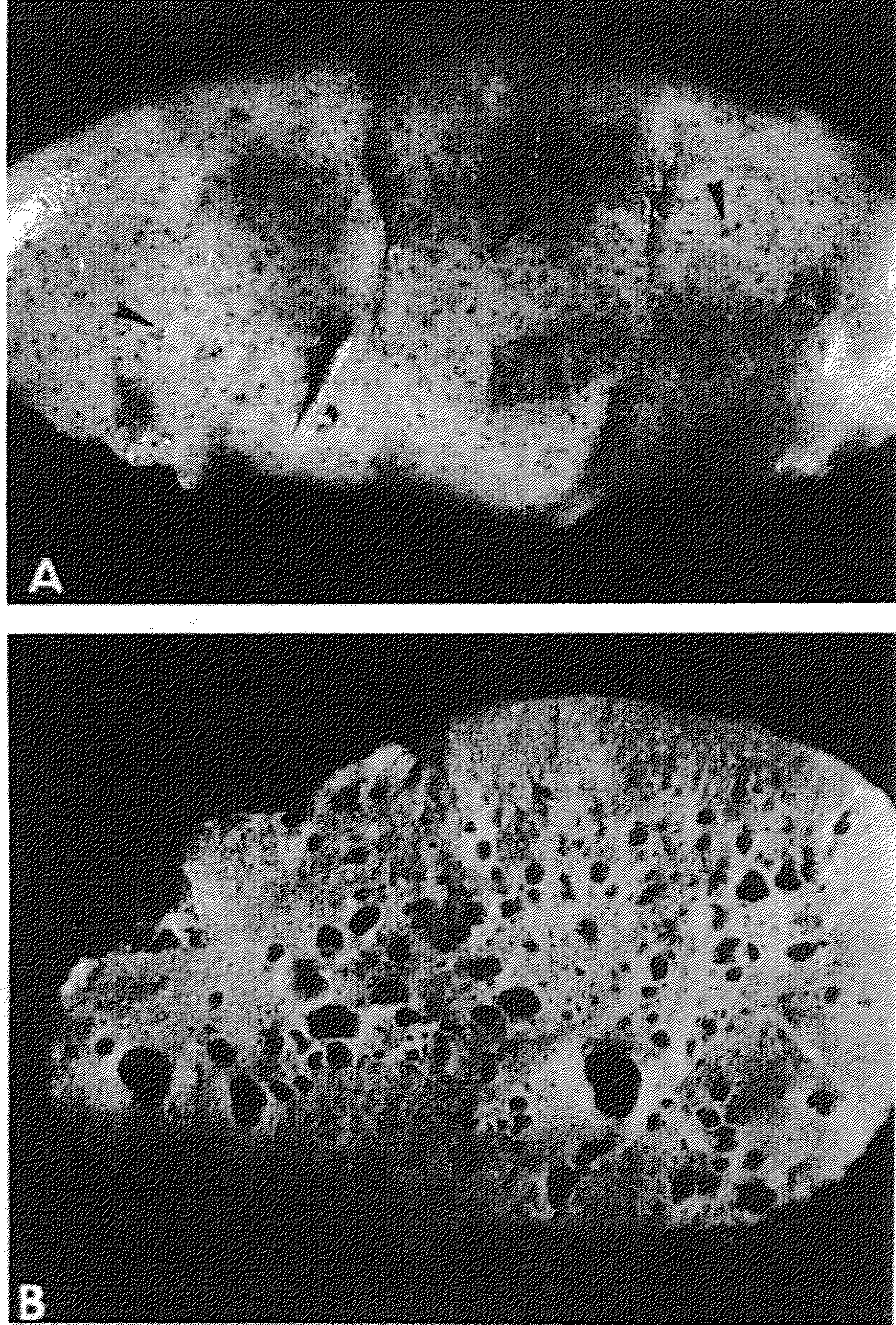
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب وأورام كلوية Renal Tumors and Defects

ورم ويلمز Wilm's tumor هو سرطان الكلية الذي يصيب الأطفال عادة بعمر 5 سنوات، لكن يمكن أن يوجد عند الجنين أيضاً. يحدث ورم ويلمز بسبب طفرات في الجين WT1 على 11P13 ويمكن أن يترافق مع شذوذات ومتلازمات أخرى. على سبيل المثال **متلازمة واغر WAGR syndrome** التـي تتظاهر بانعدام القزحية وضخامة شِقيَّة وورم ويلمز. تتألف **متلازمة دينيس – دراش** Denys-Drasn syndrome على نحو مشابه من قصور كلوي وخنوثة كاذبة وورم ويلمز.

خلل تنسُّج الكلوة Renal dysplasias ولا **تكوّن الكلوة agenesis**: هي طيف من التشوهات الوخيمة التـــي تتجلّى بأمراض أوّلية تتطلب الديال وزرع الكلية في السنوات الأولى من الحياة، **الكلية المختلّة التَنَسُّج المتعددة الكيسات** وهي مثال عن هذه المجموعة من الشذوذات، وفيها تحاط عدّة قنوات بخلايا غير متمايزة وتفشل الكليونات بالتنامي ويفشل البرعم الحالبـــي بالتفرّع ولذا لا تتشكّل القنوات الجامعة أبداً. تتسببّ هذه العيوب في بعض الحالات في أوْب الكلوتين **وعدم تَخلُّقهما renal agenesis** وكذلك يمكن أن يحدث عدم تخلُّق الكليتين إذا ما فشل البرعم الحالبـــي في التماس وفي تحريض الأدمِ المتوسّط للكلوة التالية. يتظاهر عدم تخلُّق الكلية في الجانبين والذي يحدث في 10.000/1 ولادة، بقصور كلوي. ويظهر على الرضيع **متوالية بوتر Potter sequence** التـــي تتميز بانقطاع البول، وقلّة الصّاء (تناقص حجم السائل الأمينوسي) ورئتين ناقصتـــي التنسُّج بسبب قلّة الصّاء. تترافق هذه الحالة في 85% من الحالات بعيوب وخيمة أخرى تشمل الغياب أو الشذوذات في المهبل والرّحم، والأسهر، والحويصلات المنوية، وهناك عيوب شائعة مرافقة في أجهزة أخرى تشمل شذوذات قلبية، ورَتقاً رُغامياً وإثنا عشرياً، والعَلَم (الشفة المشقوقة) والحنك المَشْقوق، وشذوذات دماغية.

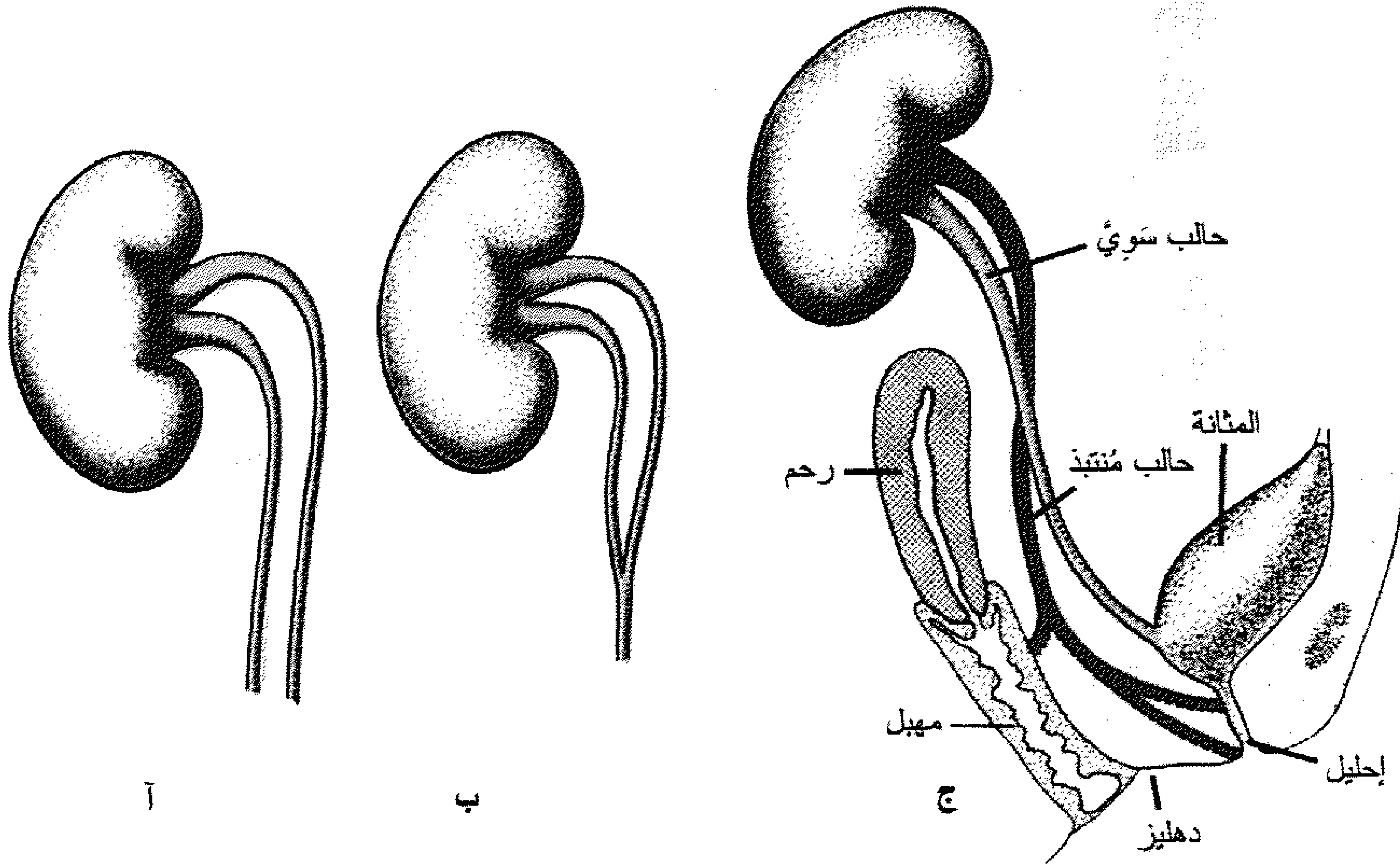
تقوم الكلية المتعددة الكيسات الخلقية (الشكل 8.14) بتشكّيل كيسات عديدة Congenital Cysystic kidny ويمكن أن يُورَّث كاضطراب صبغي جسدي مُتنحٍّ أو صبغي جسدي سائد أو يمكن أن ينجم عن عوامل أخرى. **داء الكلية متعددة الكييسات بالصبغي الجسدي المُتنحِّي Autosomal recessive polycystic Kidney disease** الذي يحدث في 5000/1 ولادة وهو اضطراب مترقٍّ تتشكل فيه الكيسات من القنوات الجامعة. وتصبح الكلوتان كبيرتين جداً ويحدث القصور الكلوي في مرحلة الرضاعة أو الطفولة. **داء الكلية المتعدّدة الكييسات بالصبغي الجسدي السّائد Autosomd dominant polycystic Kidney disease** تتشكّل في داء الكلية المتعدّدة الكيسات بالصبغي الجسدي السائد الكيسات من جميع قطع الكليون ولايتسبّب عادة بحدوث قصور كلوي قبل البلوغ. إن الاعتلال بالصبغي الجسدي السّائد هو أكثر شيوعاً (500/1 إلى 1000/1 ولادة) ولكنه أقل ترقياً من الاعتلالا بالصبغي الجسدي المتنحّي.

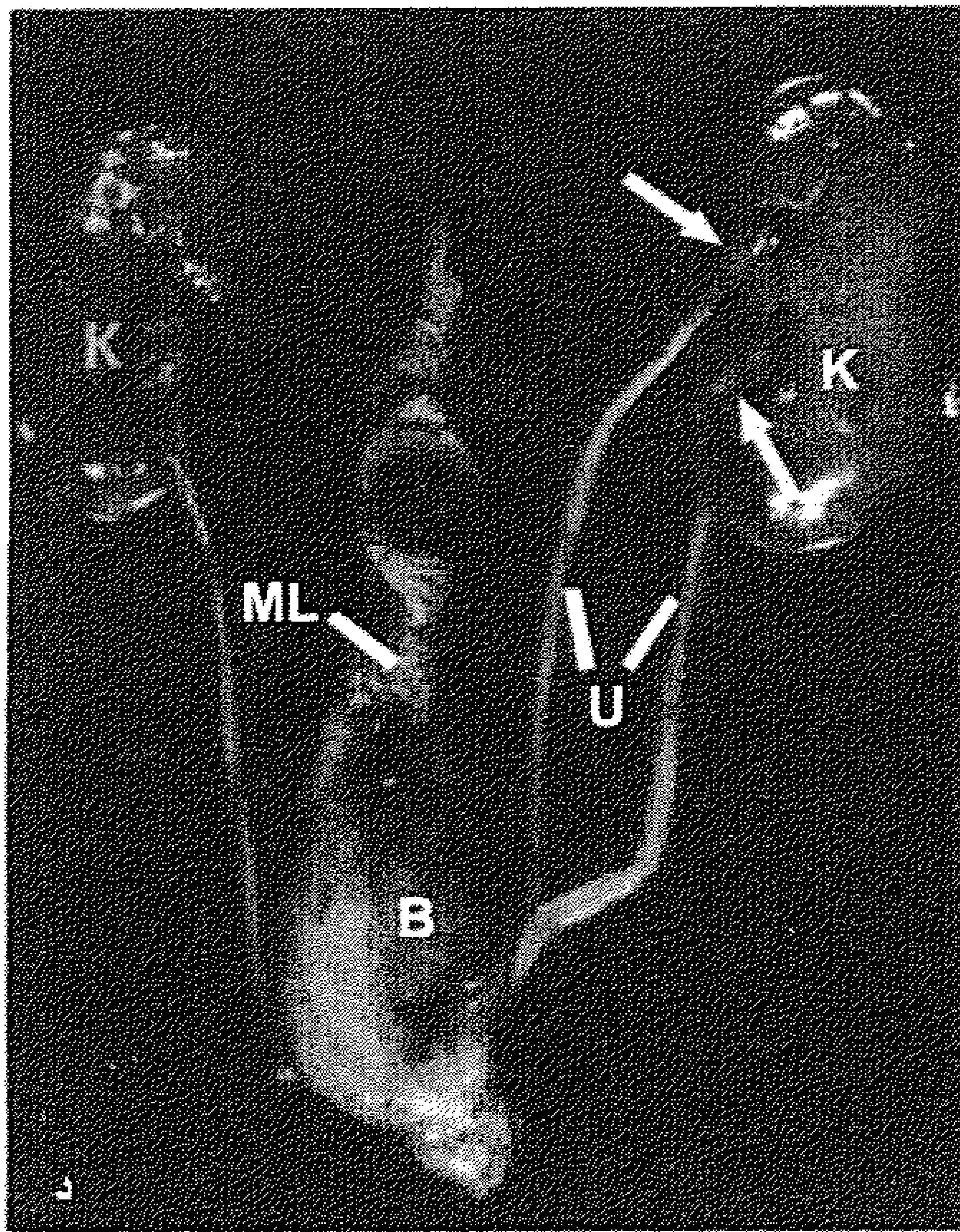


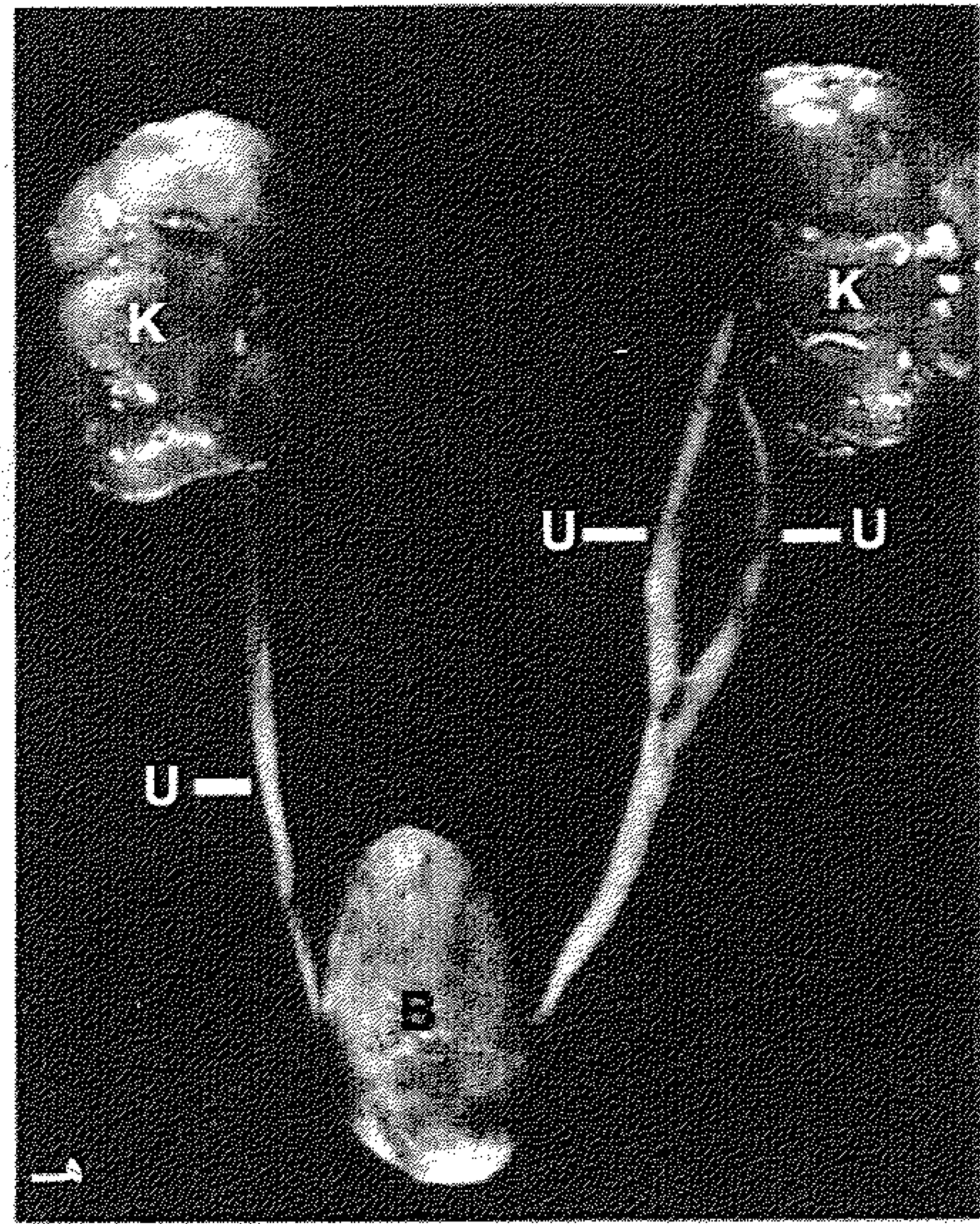
الشكل 8.14: **A**. منظر سطحي لكلية جنين متعددة الكيسات (رؤوس الأسهم) المميّزة للداء الكلوي المتعدّد الكيسات. **B**. مقطع في الكلية **A** يُظهر وجود كيسات متعدّدة.

ينجم تضاعف الحالب من الانشطار الباكر للبرعم الحالبي (الشكل 9.14). يمكن للانشطار أن يكون جزئياً أو تاماً، وقد ينقسم نسيج الكلوة التّالية إلى جزئين، لكلٍّ منهما حويضة كلوية وحالب خاص. لكن الأكثر تواتراً أن يكون للجزئين عَدَدٌ من الفصوص المشتركة نتيجة لتمازج النبيبات الجامعة. ينفتح حالب واحد على المثانة في حالات نادرة، ويكون الآخر منتبذاً يدخل إلى المهبل أو الإحليل أو الدّهليز (الشكل 9.14ج) وينجم هذا الشذوذ عن نماء بُرعمين حالبيين ويكون لأحد البرعمين عادة وضع طبيعي (سوي)، بينما يتحرّك البرعم الشّاذ للأسفل مع قناة الكلوة الموّسطة، وبذلك يصبح له مدخل شاذ منخفض

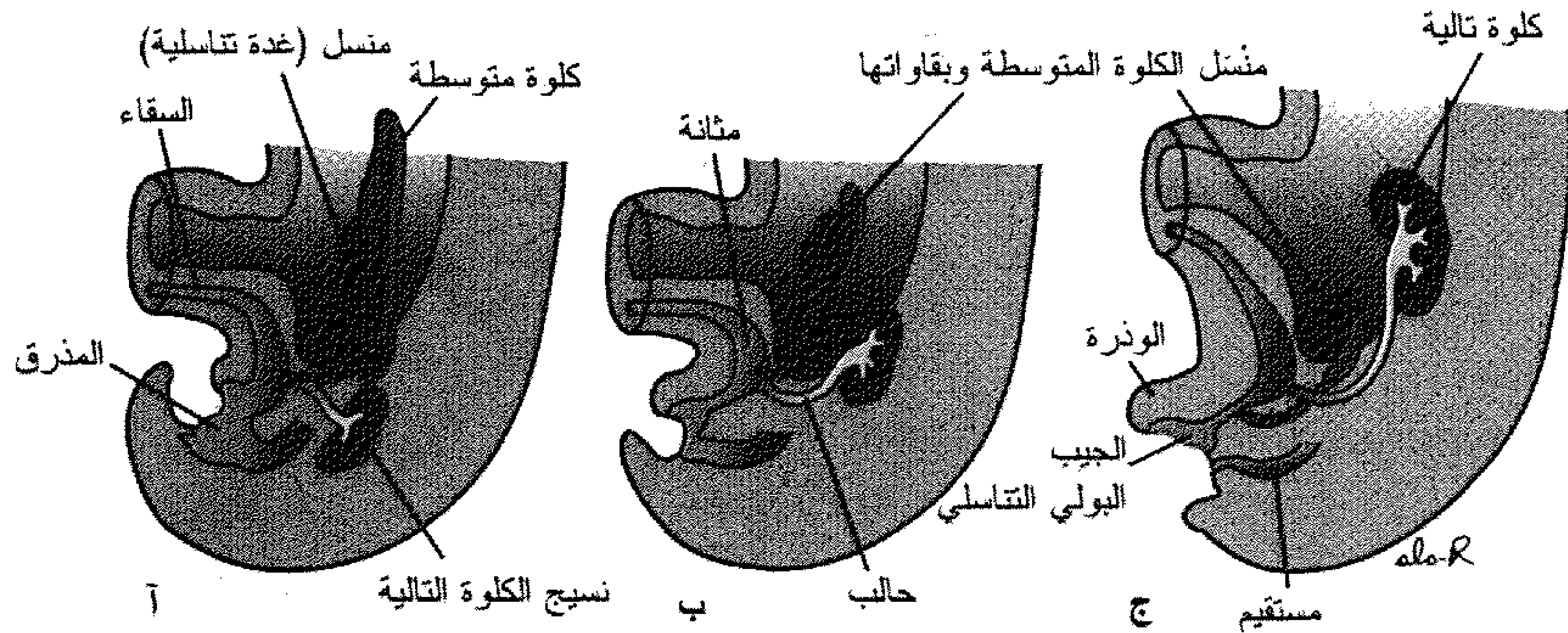
على المثانة، أو الإحليل، أو المهبل أو ناحية البربخ.

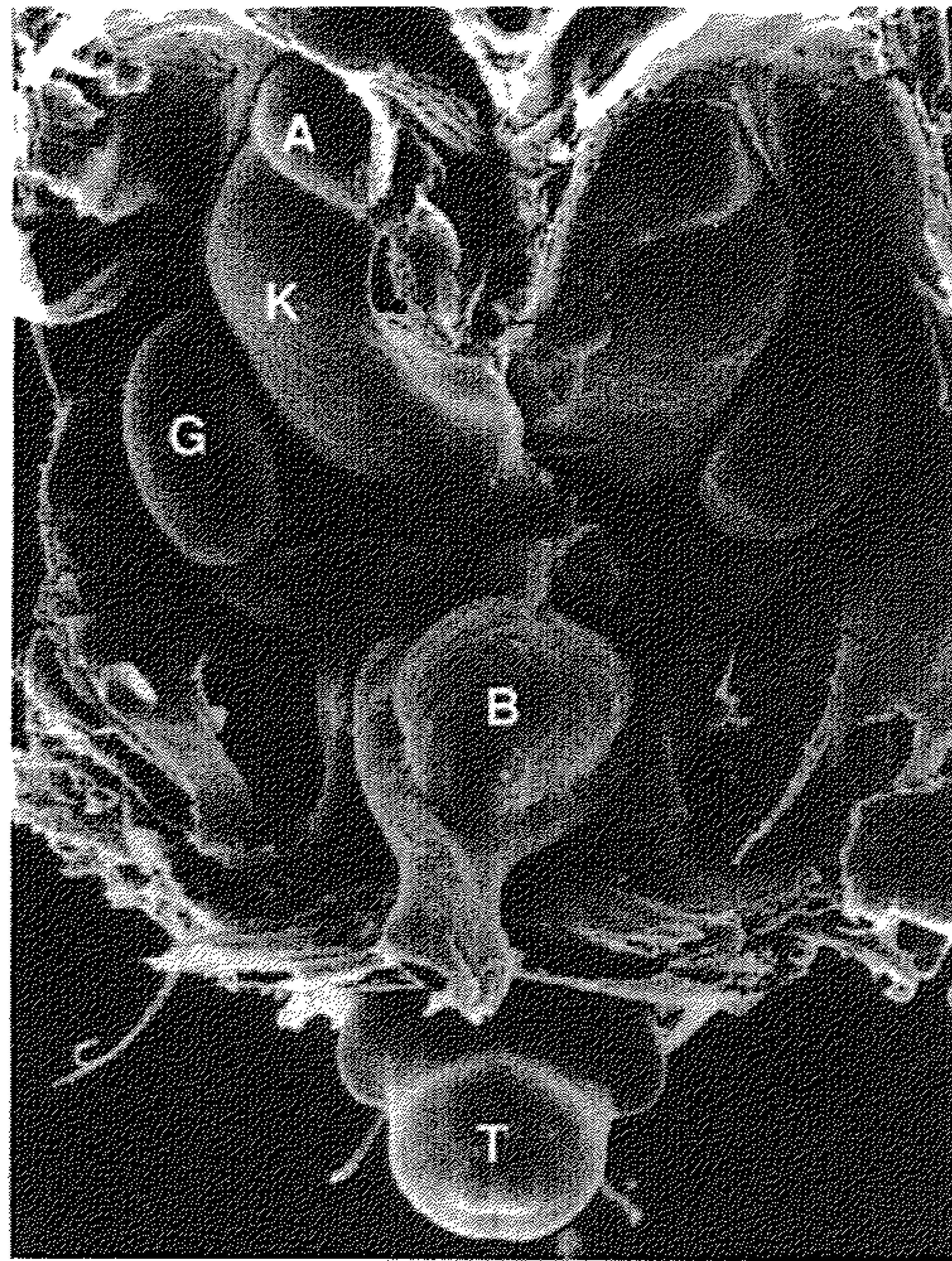






الشكل 9.14 A: آ وب تضاعف حالب جزئي وتام. ج. المواضع المحتملة للفتحات الحالبية المنتبذة في المهبل والإحليل والدهليز. **د** وهـ صُور مجهرية لتضاعف الحالب الجزئي والتّام (U). الأسهم، السُرّة المضاعفة. *B* المثانة، *K* الكليتان، *ML* الرباط السري المتوسّط.



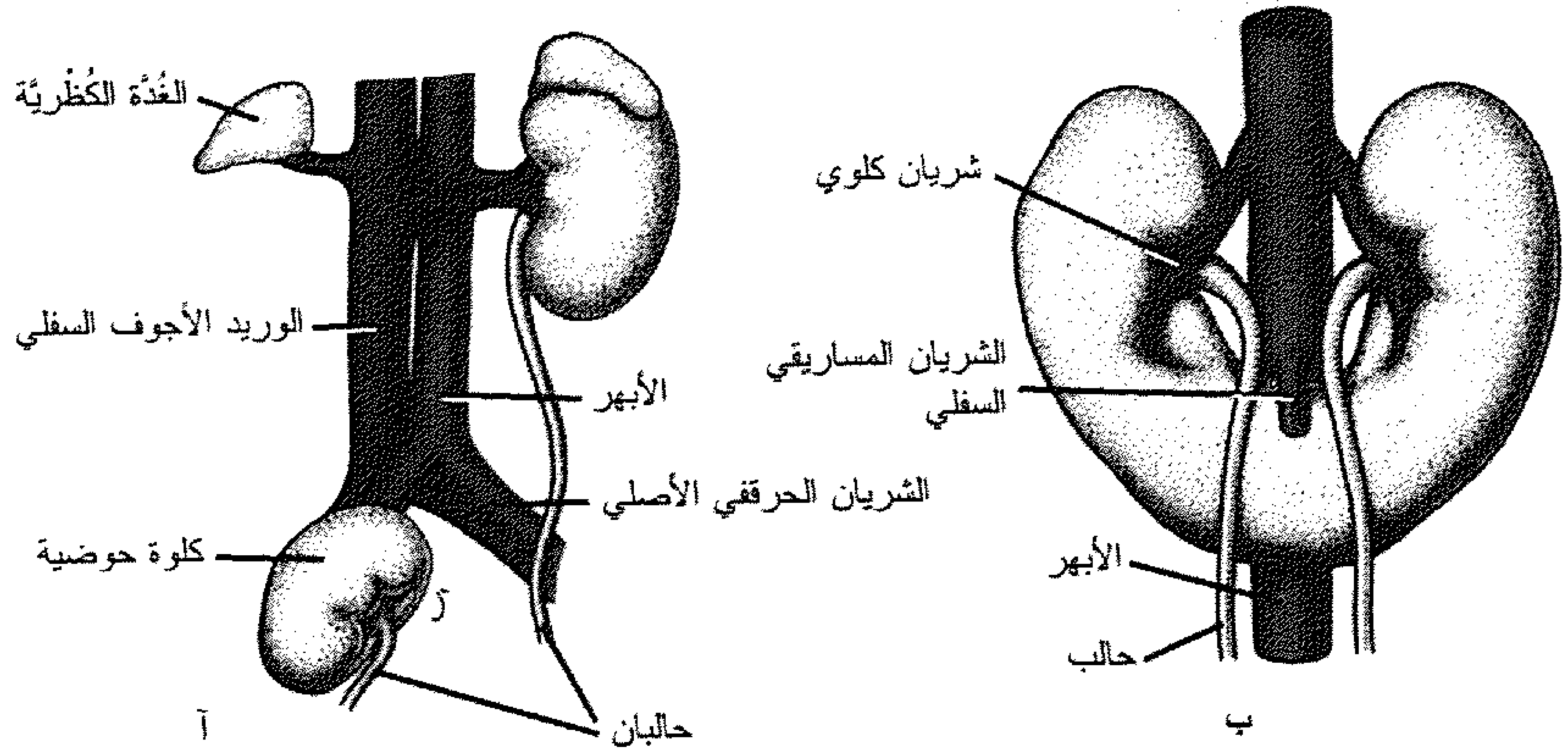


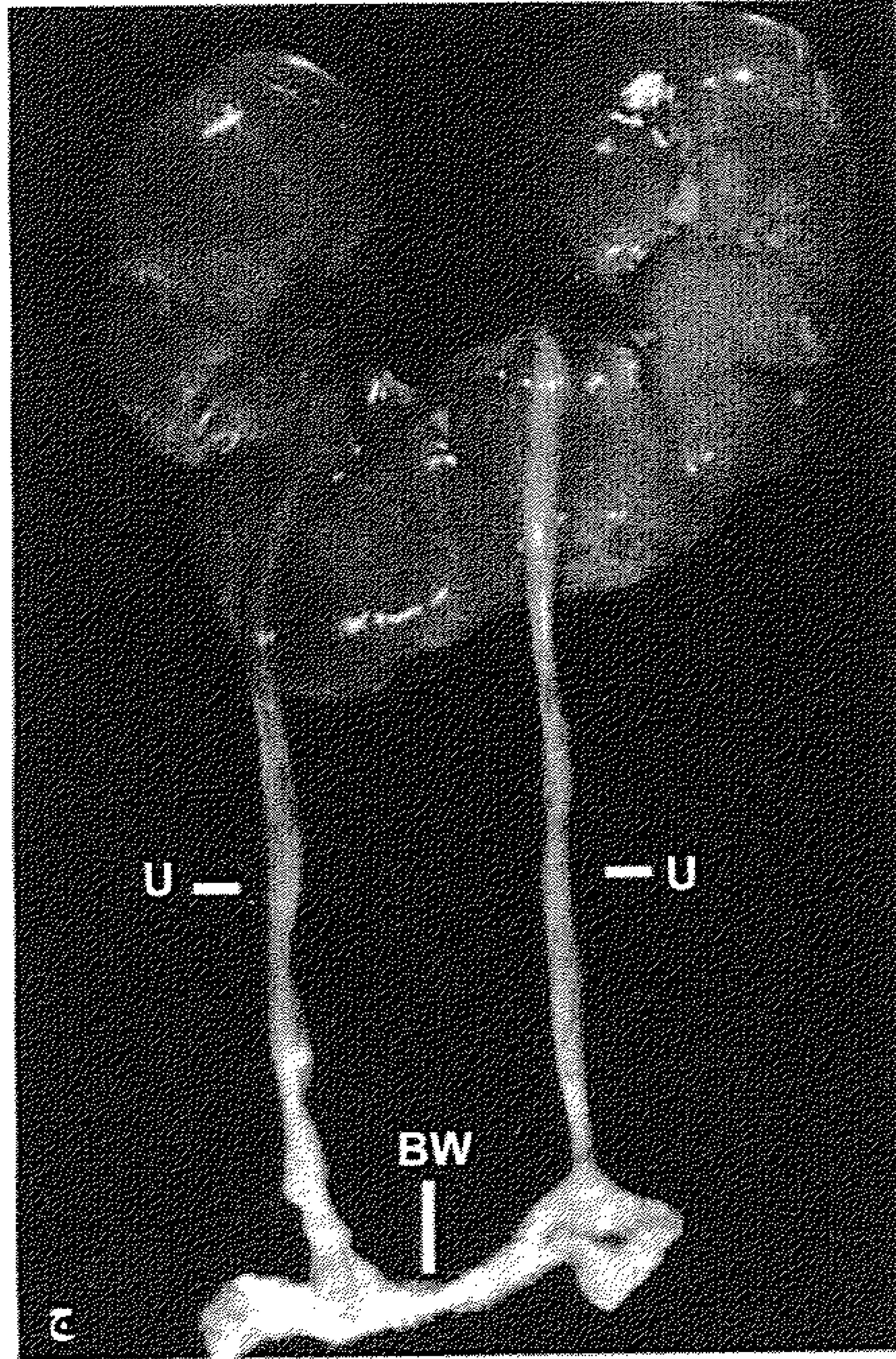
الشكل 10.14: من آ إلى ج. صعود الكليتين. لاحظ التبدّل في الوضع بين الكلوة الموسّطة والكلوة التّالية. الكلوة الموسّطة غالباً ما تتنكس على نحو كاملٍ وتبقى مجّرد بقايا قليلة على تماس مباشر مع الغدة التناسلية. تنـــزل الغدة التناسلية من مستواها الأصلي إلى موضع أكثر انخفاضاً في كلا الجنينين الذكر والأنثى، **د.** صورة مجهرية الكترونية تفريسيّة لجنين فأر يُظهر الكليتين في الحوض. *B* المثانة، *K* الكليتان *A* الغُدَّة الكظرية، *G* غدّة تناسلية، *T* الذيل.

وضعية الكلية POSITION OF THE KIDNEY

تكون الكلية في البداية، في النّاحية الحوضية، وتنـــزاح **الكلية** فيما بعد إلى وضع أكثر

قرباً من الناحية الرأسيّة في البطن. ينجم هذا الصعود للكلية عن تناقص انحناءة الجسم وعن نمو الجسم في الناحيتين القطنية والعجزية (الشكل 10.14). تتلقّى الكلوة التّالية ترويتها الشريانية في الحوض من الفـــرع الحوضي للأبهر، وتأخذ خلال صعودها إلى المستوى البطنـــي،





الشكل 11.14: آ. كلية حوضية في جانب واحد، ويظهر موضع غُدّة الكظر على الجانب المصاب. **ب** و ج. ترسيم وصورة مجهرية ضوئية على التوالي لكلية بشكل نعل الفرس ويبدو موضع الشريان المساريقي السفلي. **BW** جدار المثانة **U** الحالبان.

توعيتها من شرايين تنشأ من الأبهر في مستويات أعلى باستمرار، وتتنكس الشرايين السُّفلية عادة، لكن يمكن أن يدوم بعضها.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

التوضع الشاذ للكليتين Abnormal location of the Kidneys

تمر الكليتان خلال صعودهما، عبر شبكة شريانية متشكلة من الشرايين السُرِّيَّة، لكن تفشل إحداها أحياناً في صعودها، فتبقى في الحوض قريبة من الشريان الحرقفي الأصلي، وتعرف عندها بالكلية الحوضية Pelvic kidney (الشكل11.14آ). وتُدفَع الكليتان أحياناً لتُصبحان قريبتين جداً من بعضهما خلال مرورها عبر الشبكة الشريانية بحيث يلتحم القطبان السفليان، مشكّلين **الكلوة الحدويّة horseshoe kidney** (الشكلان 11.14ب وج) وتكون الكلية الحَدّوية عادة في مستوى الفقرات القطنية السّفلية، إذ إنَّ صعودها قد مُنع بجذر الشريان المساريقي السّفلي (الشكل 11.14ب). ينشأ الحالبان من السطح الأمامي للكلية ويمرّان بطنانيين للبرزخ في اتجاه ذنبـــي. وتوجد الكلوة الحدوية في 600/1 من الناس.

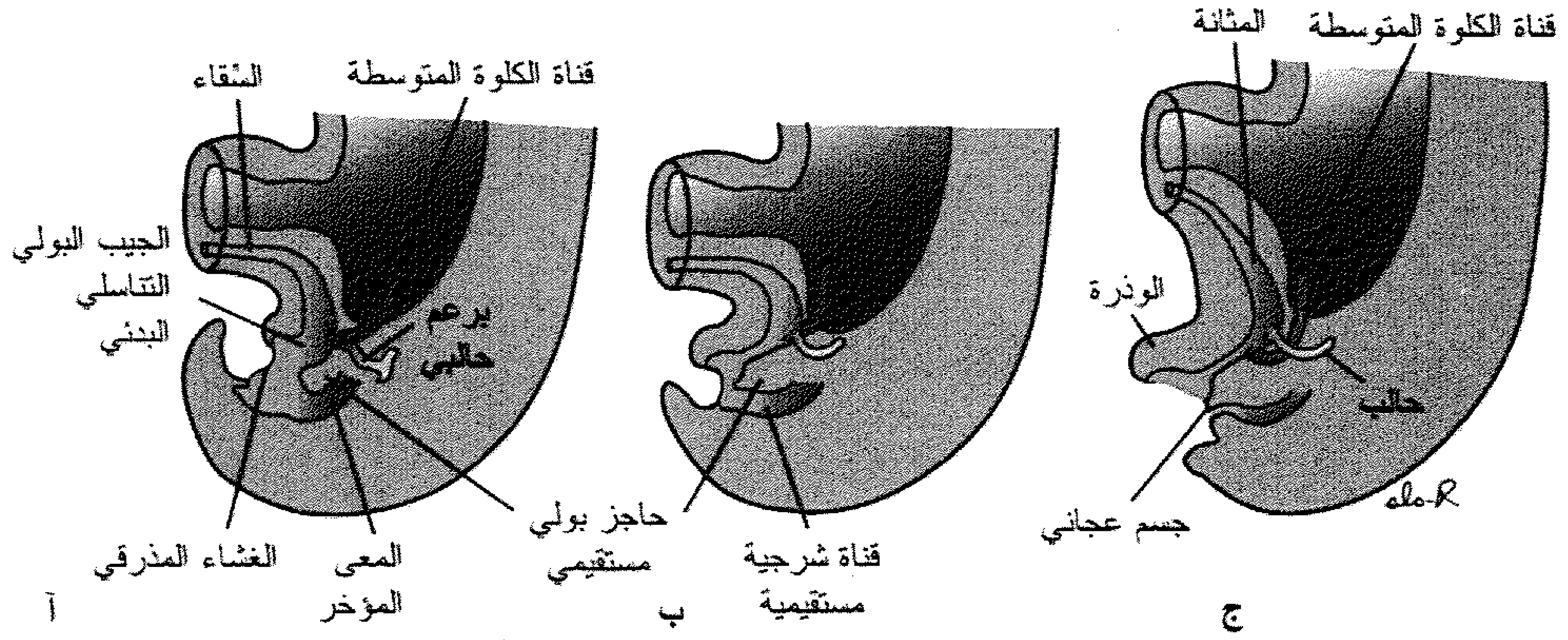
الشرايين الكلوية الإضافية Accessory renal arteries وهي شائعة الحدوث وتنشأ من استمرار الأوعية الجنينيّة التـــي تتشكّل أثناء صعود الكليتين. عادةً ما تنشأ هذه الشرايين عادة من الأبهر وتدخل القطب العلوي أو السّفلي للكلية.

وظيفة الكلية FUNCTION OF THE KIDNEY

تصبح الكلية النهائية المتشكلة من الكلوة التّالية وظيفية قرب الأسبوع (12). يَمرُّ البول إلى الجوف السَّلوي ويمتزج مع السّائل السَّلَوي. يبتلع الجنين السائل ويُعاد دورانه عبر الكليتين. لا تكون الكليتان أثناء الحياة الجنينية مسؤولتين عن طرح الفضلات إذ إنّ المشيمة هي التـــي تقوم بهذه الوظيفة.

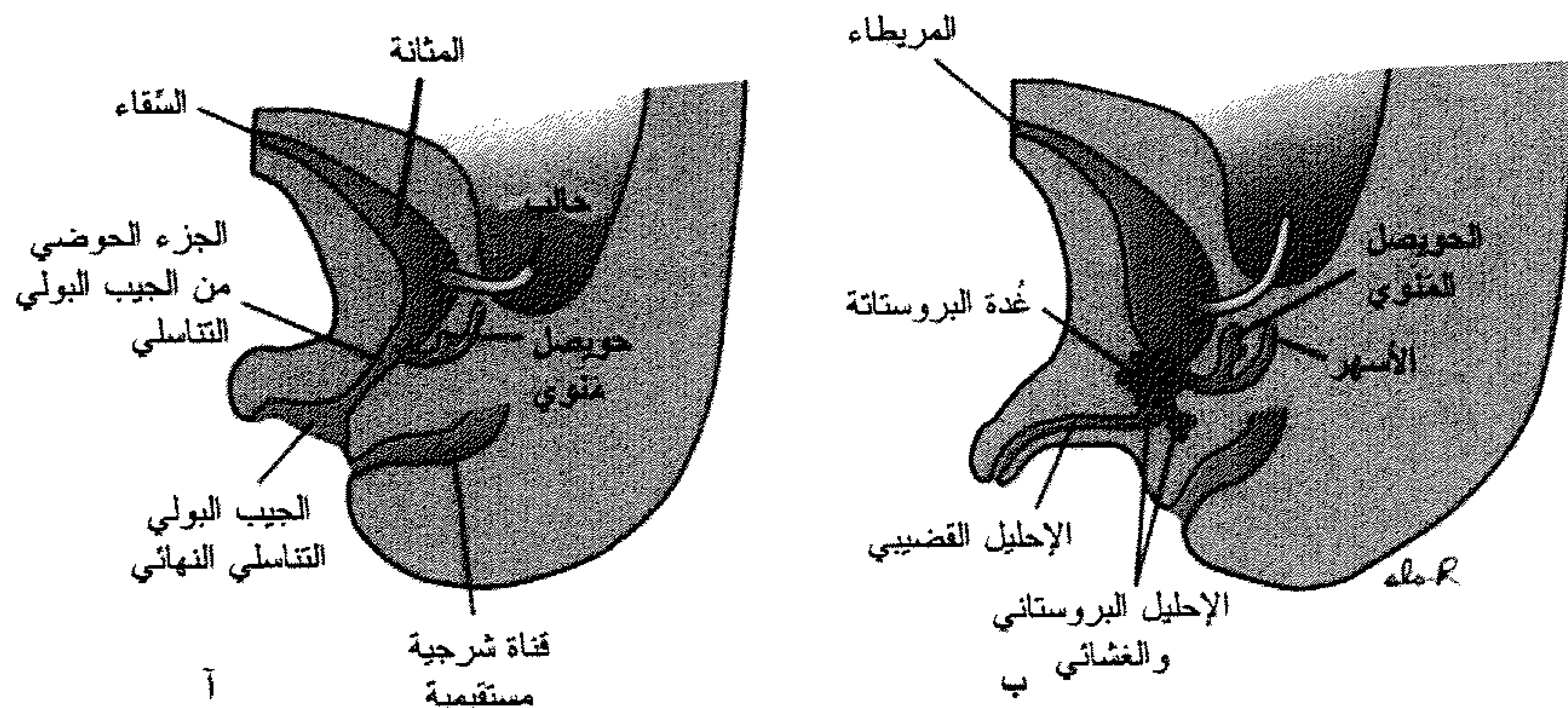
المثانة والإحليل BLADDER AND URETHRA

ينقسم **المذرق cloaca** خلال الأسابيع من الرّابع إلى السّابع من النماء **إلى الجيب البولي التناسلي urogenital sinus** فـــي الأمام **والقناة الشرجية anal canal** في الخلف (الشكل



الشكل 12.14: انقسام المذرق إلى الجيب البولي التناسلي والقناة الشرجية المستقيمية. تُمتّص قناة الكلوة المتوسّطة تدريجياً ضمن جدار الجيب البولي التناسلي، ويدخل الحالبان منفصلين. آ. في نهاية الأسبوع الخامس. **ب**. 7 أسابيع ج. 8 أسابيع.

12.14) (انظر الفصل 13). أما الحاجز **البولي المستقيمي urorectal septum** فهو طبقة من الأديم المتوسّط بين القناة الشرجية البدئية والجيب البولي التناسلي التي ستُشكّل ذروة الحاجز **الجسم العجاني perineal body** (الشكل 12.14ج). يمكن تمييز ثلاثة أجزاء من الجيب البولي التناسلي هي: الجزء الأكبر والأعلى هو **المثانة البولية urinary bladder** (الشكل 13.14آ). تكون المثانة في البداية متواصلة مع السّقاء، لكن عندما تمّحي لمعة السّقاء، يبقى حبل ليفي ثخين هو المريطاء urachus ويصل مابين ذروة المثانة والسرّة (الشكل 13.14ب). يُعرَف هذا عند البالغ **بالرباط السّرّي المتوسّط median umbilical ligament**. أما الجزء التّالي فهو قناة ضيقة نوعاً ما، هي الجزء الحوضي من الجيب البولي التناسلي، الذي يعطي في الذكر **الجزئين البروستاتي والغشائي** من الإحليل **prostatic and membranous** والجزء الأخير **هو الجزء القضيبي phallic part** من الجيب البولي التناسلي، وهو مسطّح من جانب إلى جانب، وعندما تنمو الحديبة التناسلية، فإنّ هذا الجزء من الجيب سيُسحب بطنانياً (الشكل 13.14آ) (يختلف نماء الجزء القضيبي من الجيب البولي التناسلي كثيراً فيما بين الجنسين: انظر الجهاز التناسلي ص 396).



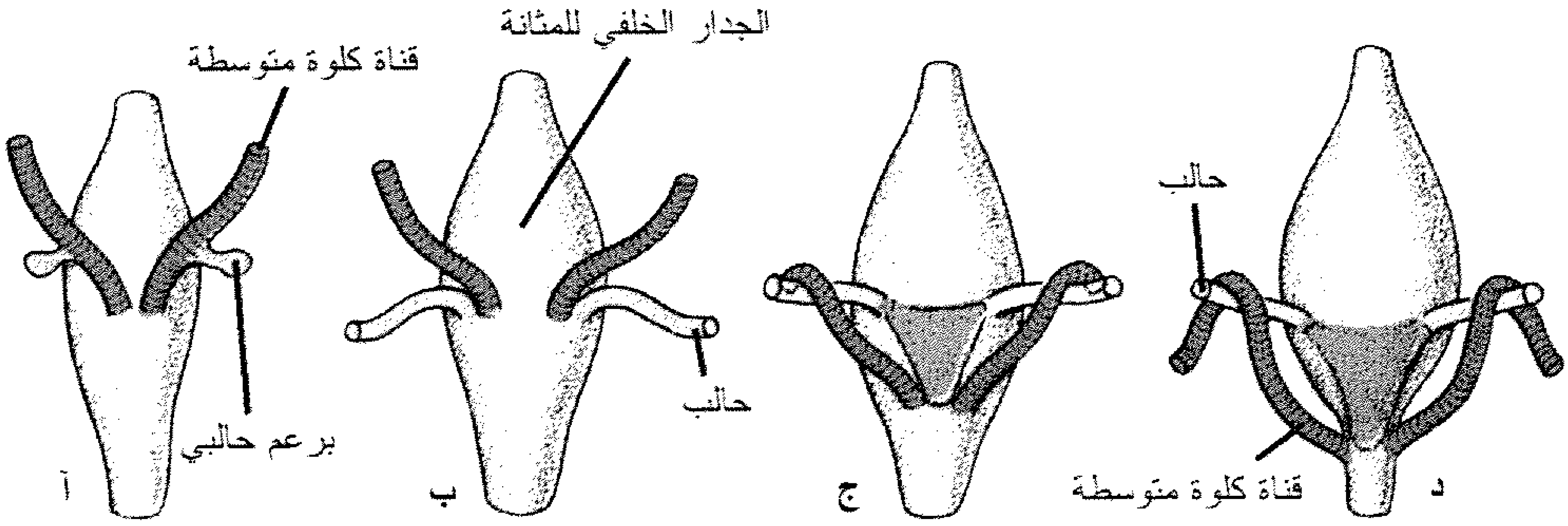
الشكل 13.14: آ. نماء الجيب البولي التناسلي إلى المثانة البولية والجيب البولي التناسلي النهائي. **ب**. يتنامى الجيب البولي التناسلي النهائي إلى الإحليل القضيبـــي عند الذكر. تتشكل غدّة البروستاتة ببراعم من الإحليل، وتتشكّل الحويصلات المنوية بتبرعمات من الأسهر (القناة الناقلة للمنـــي)

تُمتَص الأجزاء الذّنبيّة خلال تمايز المذرق من قنوات الكلوة الموسّطة إلى ضمن جدار المثانة (الشكل 14.14)، ويدخل الحالبان فيما بعد، وهما في البداية انبتاتان خارجيّان من قنوات الكلوة المُوسَّطة، إلى المثانة كلٌ على حدة (الشكل 14.14ب) ونتيجة لصعود الكليتين، تتحرك فتحتا الحالبين باتجاه رأسي أكثر، وتتحرك تلك التابعة للقنوات الكلوية الموسّطة قريبة إلى بعضها لتدخل الإحليل البروستاتـــي، وتصبح **القنوات الدّافقة ejaculatory ducts** في الذّكر (الشكلان 14.14ج ود) ولما كان كلٌ من القنوات الكلوية الموسّطة والحالبين ينشأ في الأديم المتوسّط، فإنّ مخاطية المثانة المُتَشكّلة باندماج القنوات (**مُثلَّث** المثانة **trigone of the bladder** هي أديميَّة متوسّطة أيضاً. وتزول البطانة الأديمية المتوسّطة للمثلث مع الوقت ليحل مكانها ظهارة أديمية باطنة، لذا يُبَطَّن في النهاية داخل المثانة بظهارة أديمية باطنة على نحو كامل.

الإحليل URETHRA

تنشأ ظهارة الإحليل عند الجنسين في الأديم الباطن وأما النسيج الضّام والعضل الأملس المحيطين فيشتقان من الأديم المتوسّط الحشوي. تبدأ ظهارة الإحليل البروستاتـــي في نهاية

الشهر الثالث، بالتكاثر وتُشكّل عدداً من الانتباتات التـــي تخترق اللُّحْمَة المتوسّطة المحيطة. تُشكّل هذه البراعم في الذّكر **غُدّة البروستاتة (الموثة) prostate gland** (الشكل 13.14ب) ويعطي الجزء الرأسي من الإحليل عند الأنثى منشأً **للغدد الإحليلية والمجاورة للإحليل urethral & paraurethral glands**.



الشكل 14.14: مناظر ظهرانية للمثانة تظهر علاقة الحالبين وقنوات الكلوة الموسَّطة أثناء النماء. يتشكل الحالبان في البداية بانتبات من قناة الكلوة الموسّطة آ. لكن يتخذ كلٌّ منهما مع الوقت مدخلاً منفصلاً إلى المثانة **ب** وج. لاحظ مثلث المثانة المتشكّل باندماج قنوات الكلوة الموسّطة ج ود.

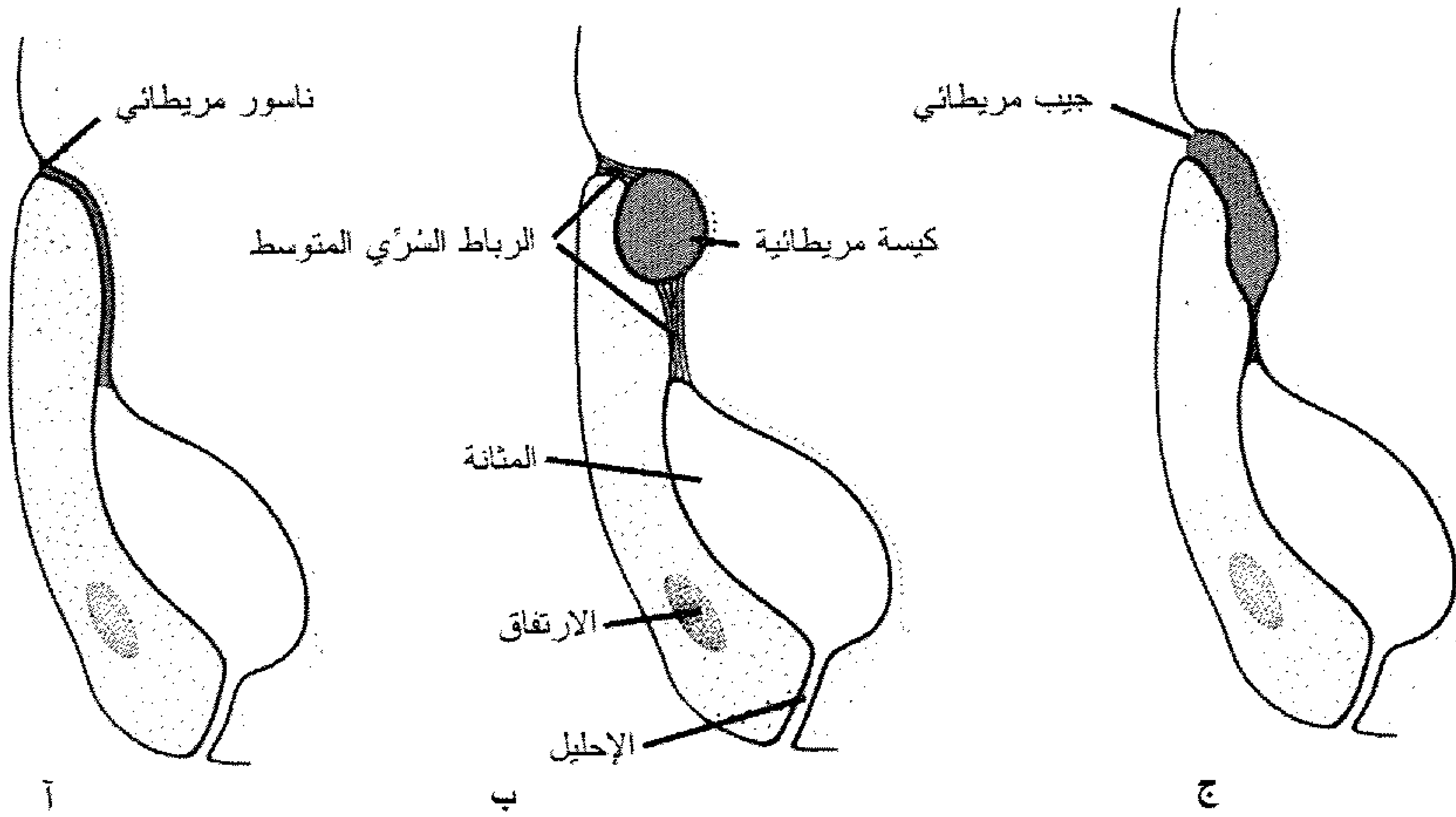
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب المثانة Bladder Defects

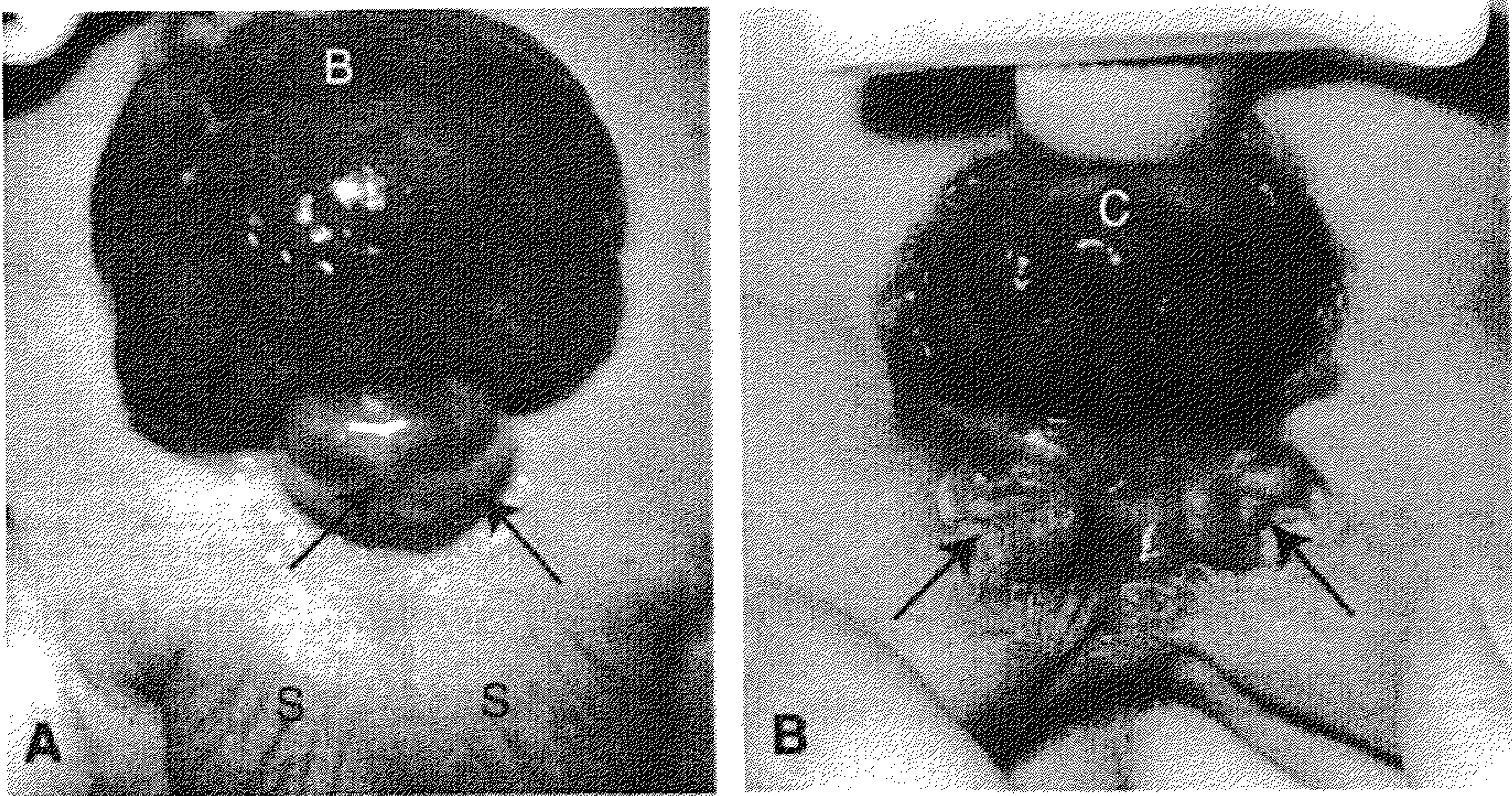
عندما تبقى لمعة الجزء داخل الجنين من السّقاء مفتوحة، يتشكل **ناسور مُريطائي urachal fistula** يؤدي لتسرّب البول من السرّة (الشكل 15.14آ) وإذا ما بقي مجرّد منطقة مُحدَّدة من السقاء، فسيؤدي النشاط الإفرازي لبطانتها لتشكل توسُّع كيسي هو **الكيسة المريطائية urachal cyst** (الشكل 15.14ب) وعندما تبقى اللمعة في الجزء العلوي فقط، يتشكّل عندئذ **الجيب المريطائي urachal sinus** وعادة ما يتواصل هذا الجيب مع المثانة البولية (الشكل 15.14ج).

الإكْشاف المثانـــي (انقلاب المثانة للخارج) Exstrophy of the bladder وهو عيب في جدار الجسم البطنـــي، تكون فيه مخاطية المثانة مكشوفة. المبال الفوقانـــي Episadia مَلْمَح دائم فيه (انظر الشكل 33.14). ويمتد السبيل البولي المفتوح على طول الوجه

الظهرانـــي للقضيب وعبر المثانة إلى السُرّة. يمكن أن ينجم إكشاف المثانة عن نقص في هجرة الأدمِ المتوسّط إلى النّاحية بين السُرّة والحديبة التناسليّة، ويتبعها الطبقة الرقيقة للأدمِ الظاهر. هذا الشذوذ نادر ويحدث بنسبة 100.000/2 ولادة حيّة.



الشكل 15.14: آ. ناسور مريطائي **ب**. كيسة مريطائية، **ج**. جيب مريطائي. الجيب يمكن أن يكون على اتصال مفتوح مع المثانة ويمكن أن لا يكون.



الشكل 16.14: **A**. إكشاف المثانة. الأسهم: قضيب بمبال فوقانـــي. S الصّفن. **B**. إكشاف المذرق عند وليد. C المذرق، الأسهم تورمات تناسليّة غير ملتحمة.

إكْشاف المذرق Exstrophy of the cloaca (الشكل 16.14ب) وهو عيب في جدار الجسم البطنـي أشدّ وخامة، وفيه تُثبَّط هجرة الأدم المتوسّط إلى الخطّ الناصف ويفشل ذيل الطَّيَّة (الذّنبيّة) في الترقي ونتيجة لذلك توجد طبقة رقيقة واسعة من الأديم الظاهر ثمّ تتمزق. يشمل العيب إكشاف المثانة وعيوباً نخاعيّة مع قيلة نخاعية سُحائيّة أو بدونها، وشرجاً أرتق وعادة مع قيلة سُرّيّة. نسبة الحدوث نادرة (30.000/1) ولم يحدّد بعد السبب في أنّ هذا العيب يترافق مع تمزّق سلوي باكر.

الجهاز التناسلي Genital system

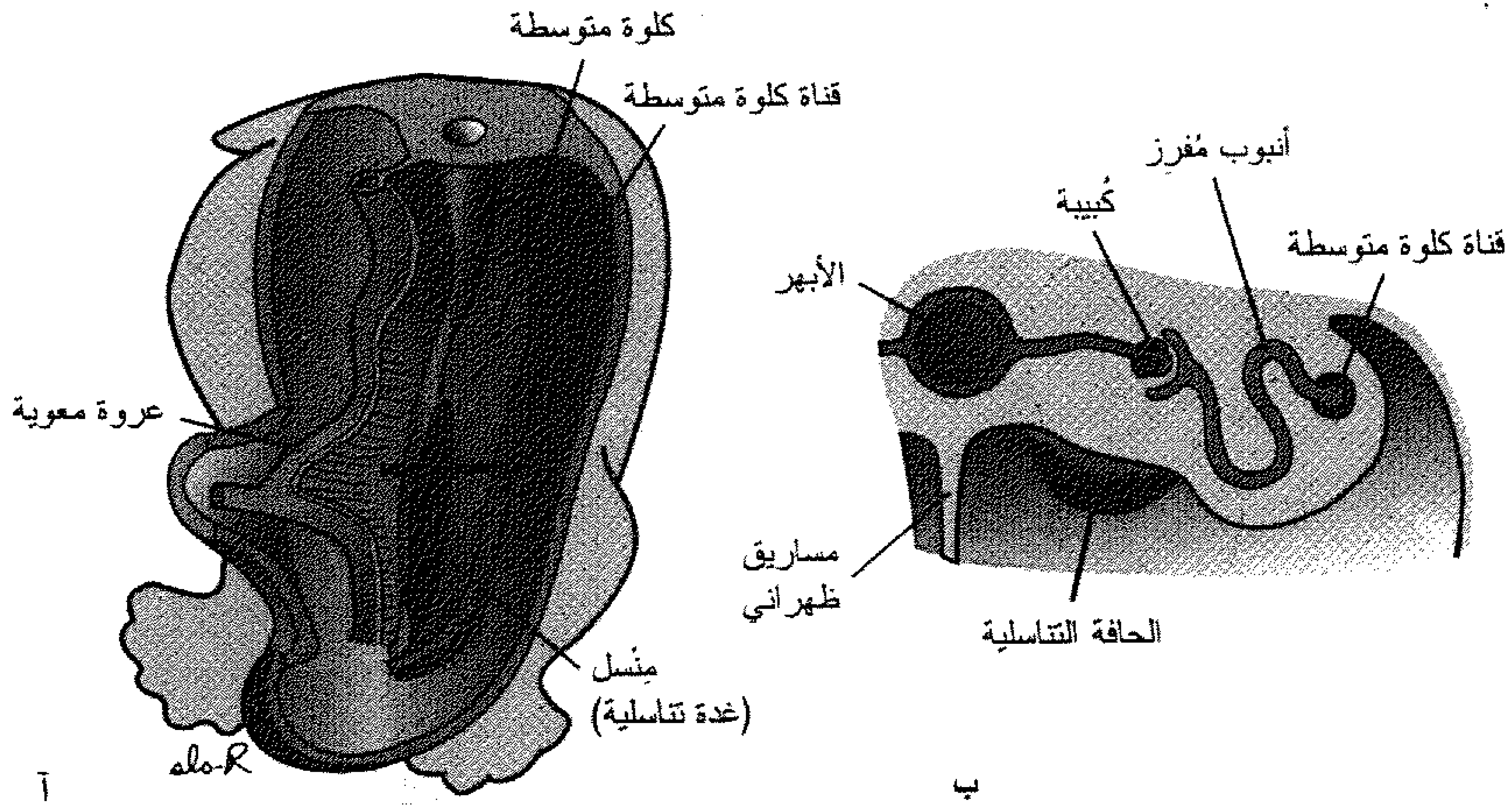
إنّ التمايز الجنسي عملية مُعقَّدة تتطلب تدخل العديد من الجينات، بما في ذلك بعض الصبغيات الجسدية. إنّ المفتاح في مَثْنَوية الشكل الجنسي هو الصبغي Y، الذي يحمل **الجين SRY** (**المنطقة المحدّدة للجنس Sex-determining region on Y**) . على ذراعه القصير (Yp11). أما البروتين المُنْتج من هذا الجين فهو عامل نَسْخ يبتدىء شلاّلاً من الجينات المتتالية التـي تُحدِّد مصير الأعضاء التناسليّة الرَديميّة. أما البروتين SRY فهو **العامل المحدّد للخصية testis – determining factor** ويحدث النّماء الذّكري تحت تأثيره، ويتم في غيابه النّماء الأنثوي.

الغُدد التناسليّة GONADS

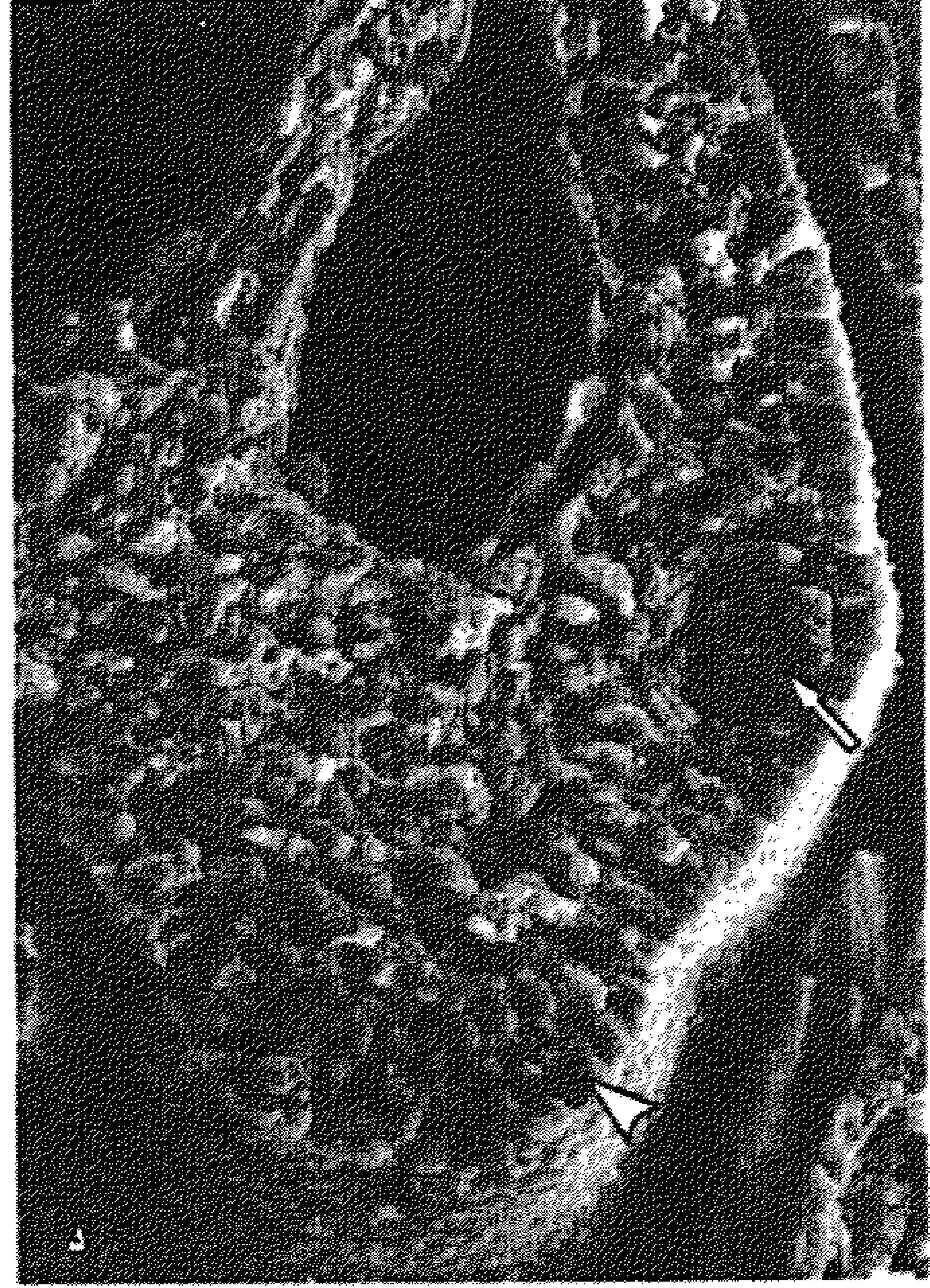
مع أنّ جنس الجنين يتحدَّد وراثياً في وقت الإخصاب فالغدد التناسلية لا تكتسب الميزات المورفولوجية الذّكرية أو الأنثوية قبل الأسبوع السابع من النّماء.

تظهر الغُدد التناسلية بداية على هيئة زوج من الحواف الطولانية. هي **الحواف التناسلية genital** or **gonadal ridges** (الشكل 17.14) وتتشكّل بتكاثر الظهارة وتكثّف اللُّحْمَة المتوسطة المستبطنة. لا تظهر **الخلايا الجنسيّة Germ cells** في الحواف التناسلية حتـى الأسبوع السادس من النماء.

تظهر الخلايا الجنسية (المُنْتشَة) البدئية أولاً في مرحلة باكرة من النماء بين خلايا الأدم الباطن في جدار الكيس المحيّ قريبة من السّقاء (الشكل 18.14آ). وتهاجر بحركة أميبانية على



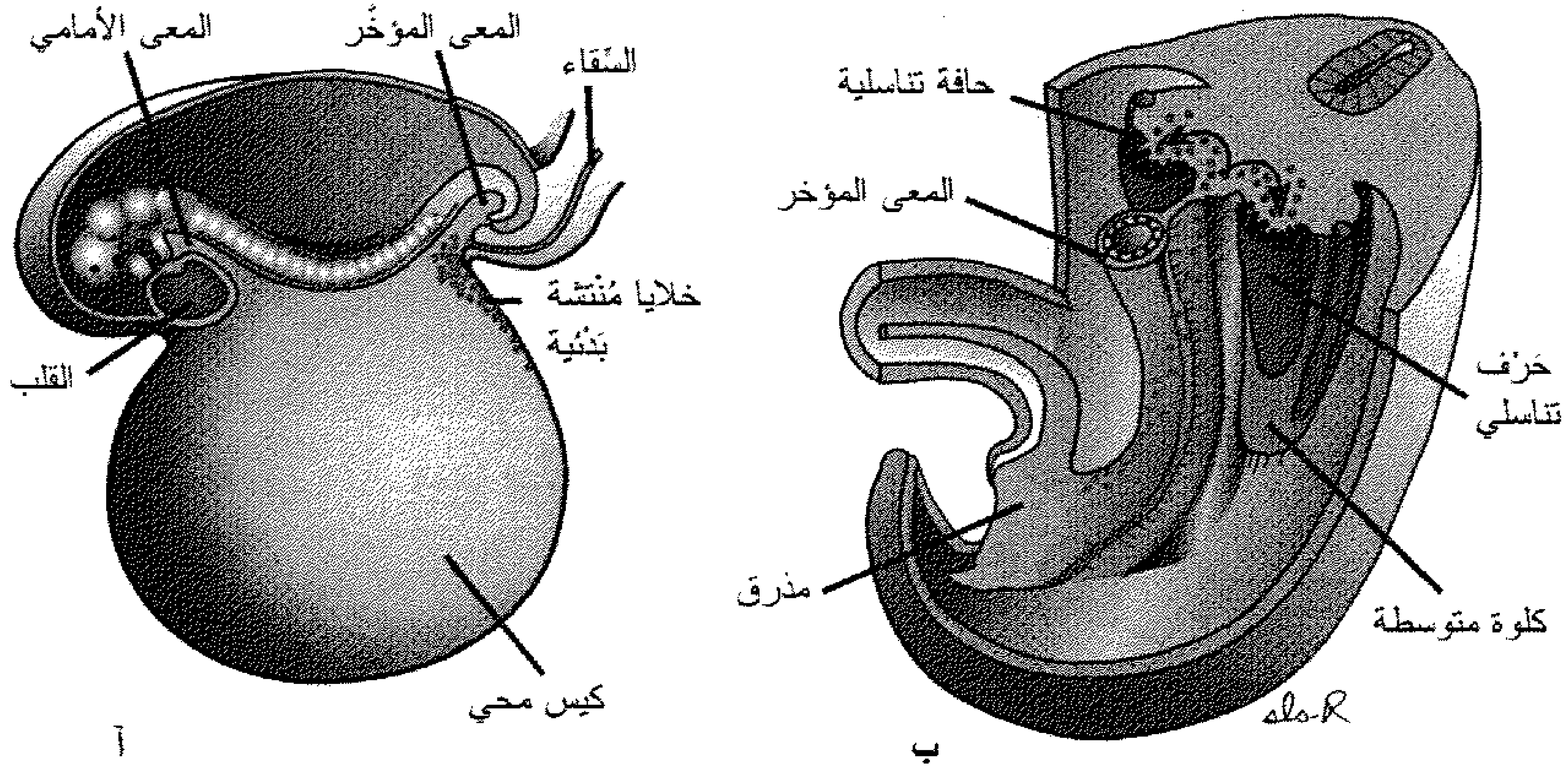




الشكل 17.14: آ. علاقة الحافة التناسلية مع الكلوة الموسّطة، تُظهر موضع قناة الكلوة الموسّطة. **ب**. مقطع عرضانـــي عبر الكلوة الموسّطة والحافة التناسلية في المستوى المشار إليه في آ، ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسيّة لجنين فأر يُظهر الحافة التناسلية (الأسهم). **د**. تكبير عالٍ للحافة التناسلية يظهر قناة الكلوة الموسّطة (السهم) والغدّة التناسلية النامية (رؤوس الاسهم).

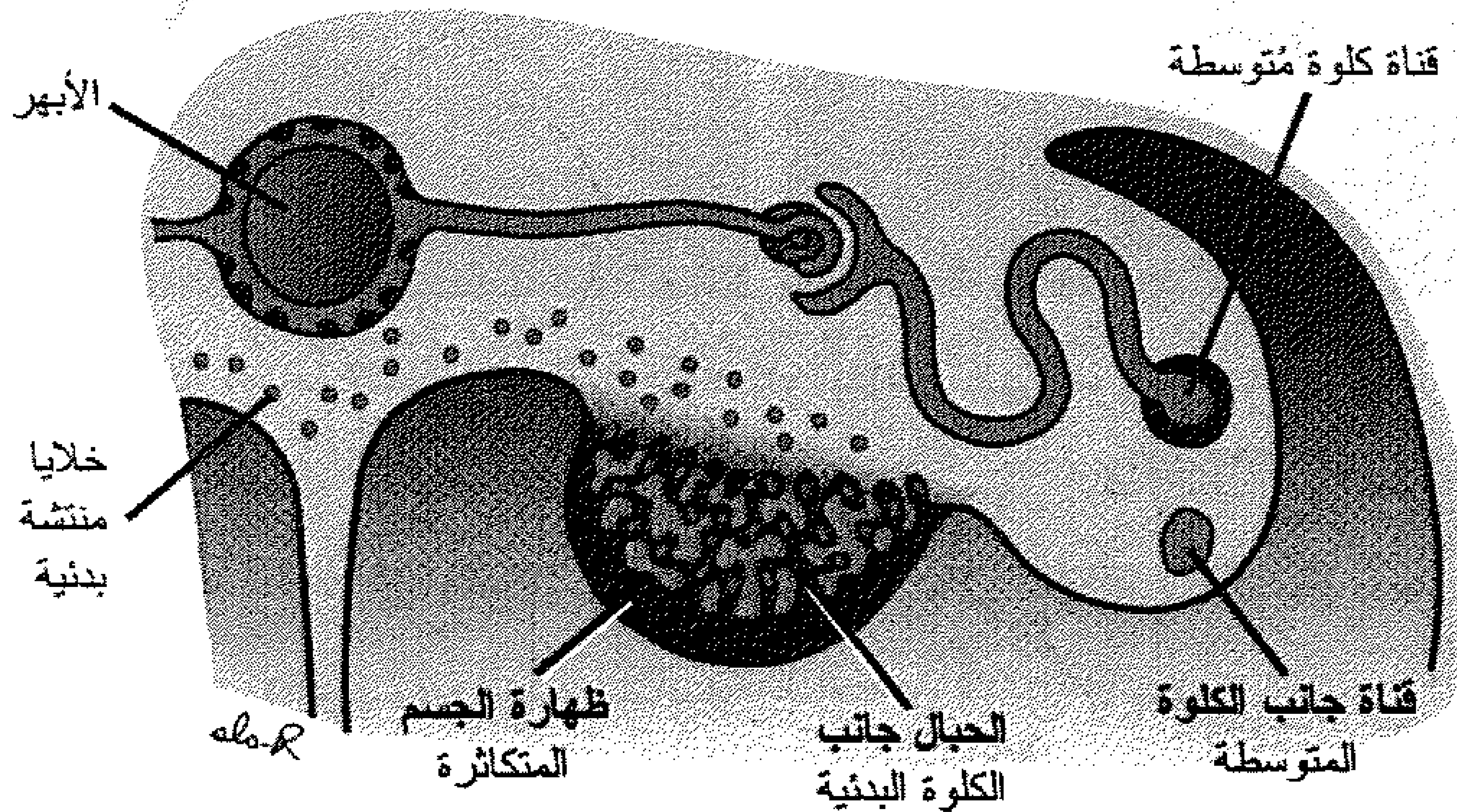
طول المسراق الظهرانـــي للمعي المؤخّر (الشكل 18.14ب وج) لتصل إلى الغدد التناسلية البدئية عند بداية الأسبوع الخامس وتجتاح الحواف التناسلية في الأسبوع السادس. وإذا

فشلت في الوصول إلى الحواف، فإنّ الغدد التناسلية لا تتنامى ولذا يكون للخلايا المنتشة البدئية تأثير تحريضي على نماء الغدة التناسلية إلى مبيض أو خصية.



الشكل 18.14: آ. جنين بعمر 3 أسابيع يظهر الخلايا المنتشة البدئية في جدار الكيس المحيّ قريبة من ارتكاز السّقاء. **ب**. طريق هجرة الخلايا المنتشة البدئية على طول جدار المعي المُؤخّر والمساريق الظهرانــي إلى الحافّة التناسليّة.

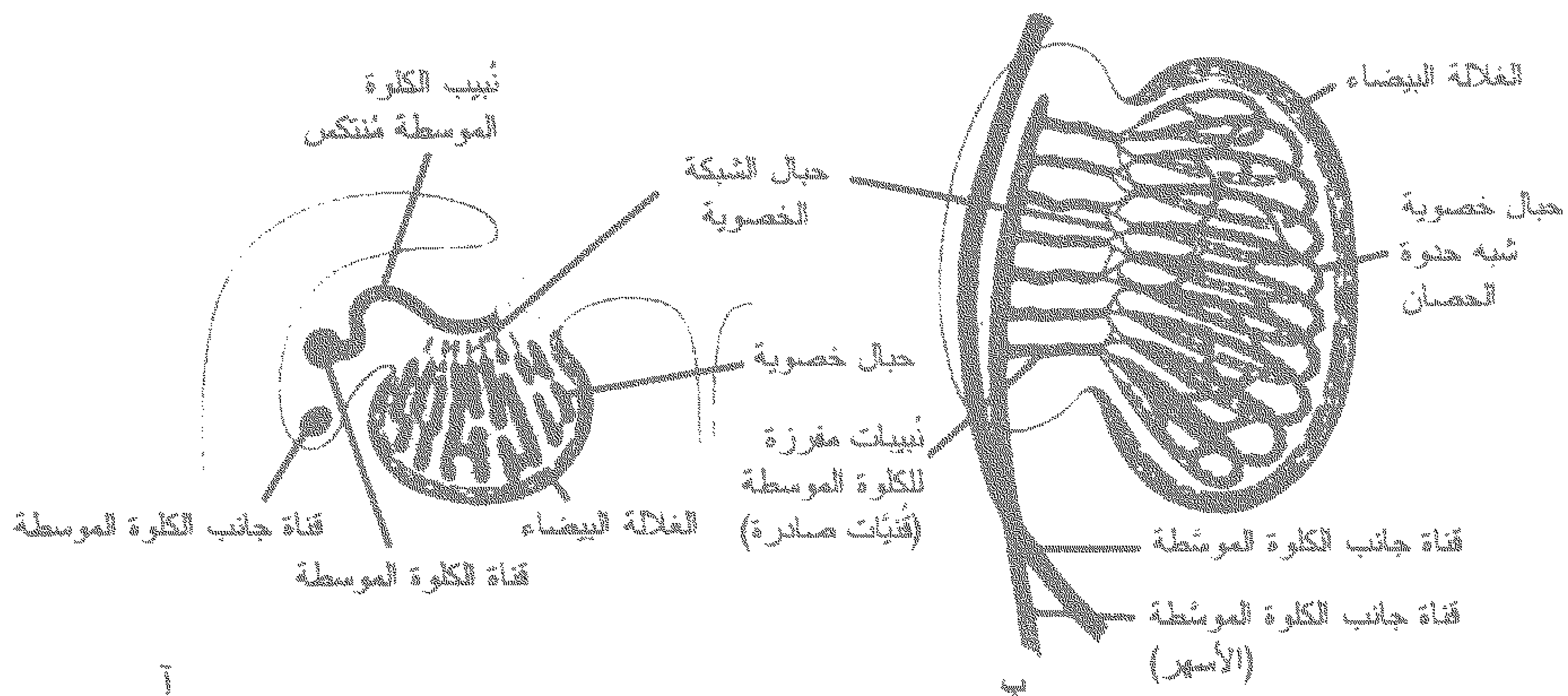
تتكاثر ظهارة الحافة التناسلية قبل فترة قصيرة من وصول الخلايا المنتشة البدئية وأثناء ذلك، وتخترق الخلايا الظهارية اللُّحْمَة المتوسطة المستبطنة. وهنا تُشكّل عدداً من الحبال غير المنتظمة، هي **الحبال الجنسية البدئيّة** (الشكل 19.14). وتتصل هذه الحبال عند الذكر والأنثى، بالظّهارة السّطحية، ويستحيل تمييز الغدة التناسلية أذكرية هي أم أنثوية ولهذا تعرف هذه الغُدّة باسم **الغُدّة التناسلية المحايدة indifferent gonad**.



الشكل 19.14: مقطع عرضانــي عبر الناحية القطنية لجنين بعمر (6) أسابيع يُظهر الغدّة التناسلية المحايدة مع الحبال الجنسية البدئية. تُحاط بعض الخلايا المنتشة البدئية بخلايا من الحبال الجنسية البدئية.

الخصية Testis

إذا كان الجنين ذكراً من النّاحية الوراثية، فستحمل الخلايا المنتشة البدئية المعقّد الصبغي الجنسي XY. وتحت تأثير الجين SRY على الصبغي Y الذي يُرَمِّز العامل المحدد للخصية فإنّ الحبال الجنسية البدئية ستتابع تكاثرها وتخترق في العمق إلى ضمن اللّب لتشكّل **الخصية Testis** أو **الحبال اللّبيّة medullary cords** (الشكل 20.14آ والشكل 21.14) تتحطم الحبال قرب سُرّة الغُدّة إلى شبكة طيقان خلوية دقيقة (الشرائط الخلوية الدقيقة) والتـــي تعطي لاحقاً نبيبات **الشبكة الخُصوية rete testis** (الشكل 20.14آ وب) وتتشكّل طبقة كثيفة من نسيج ضام ليفي خلال تقدّم النماء، هي **الغلالة البيضاء tunica albuginea** التـــي تفصل الحبال الخصوية عن الظهارة السطحية (الشكل 20.14).

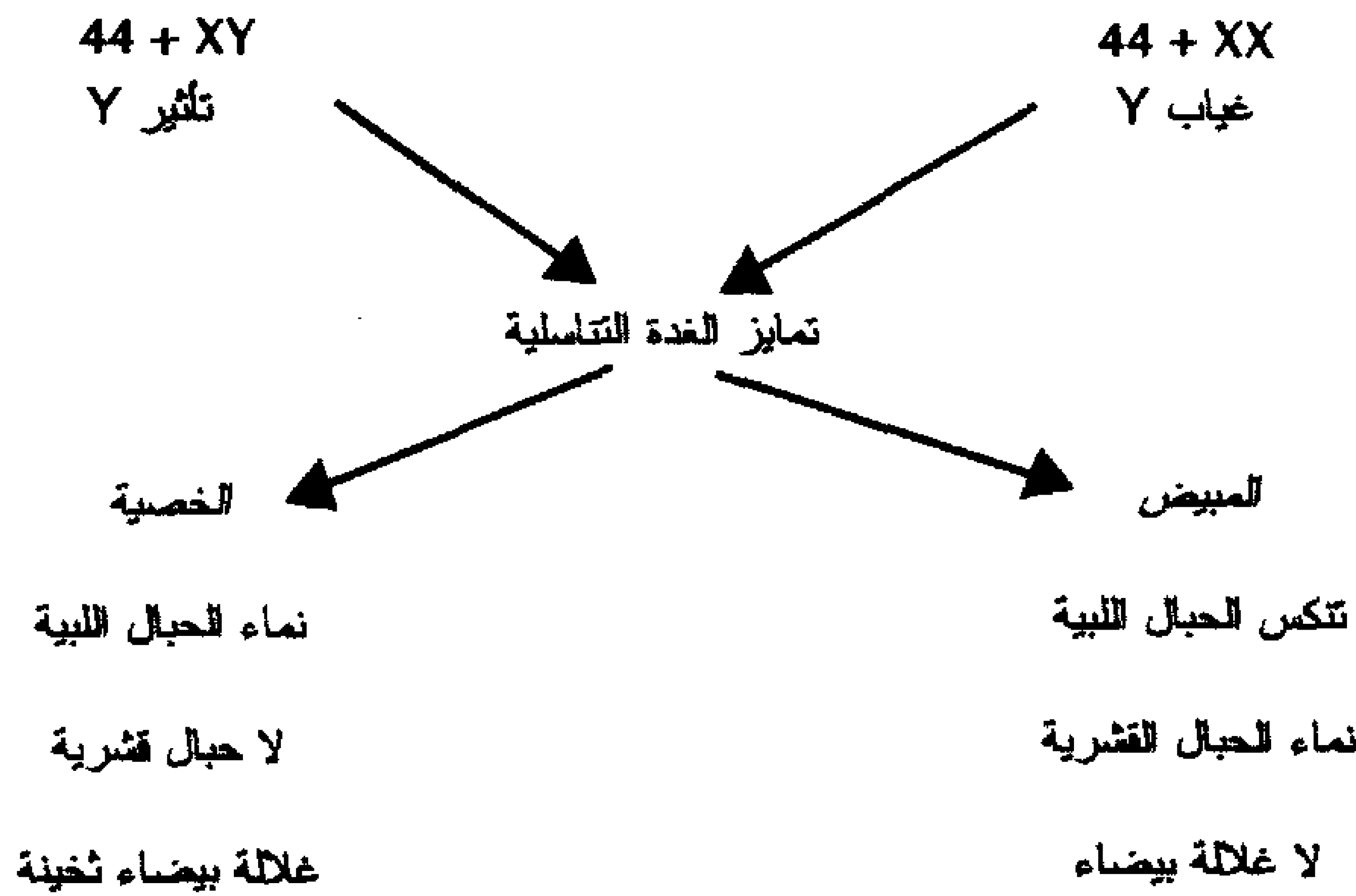


الشكل 20.14: آ. مقطع مستعرض عبر الخصية في الأسبوع الثامن، يظهر الغلالة البيضاء، والحبال الخصوية، والشبكة الخصوية، والخلايا المنتشة البدئية. أما الكبيبة ومحفظة بومان للنبيب المفرز للكلوة فقد الموسّطة أصبحت متنكّسة. **ب**. الخصية والقناة التناسلية في الشهر الرابع. الحبال الخصوية الحَدْوية الشكل متمادية مع حبال الشبكة الخصوية. لاحظ القُنيّات الصّادرة (نبيبات الكلوة الموسّطة المفرزة) التـــي تدخل القناة الكلوية الموسّطة.

وتصبح الحبال الخصوية في الشهر الرابع، على شكل حدوة الفرس ويستمر طرفاها مع طرفي الشبكة الخصوية (الشكل20.14ب). وتصبح الحبال الخصوية الآن مؤلّفة من خلايا مُنتشَة بدئية و**خلايا سيرتولي الداعمة sustentacular cells of sertoli** المشتقة من الظّهارة السّطحية للغدّة التناسلية.

تشتق **خلايا لايديغ الخلالية Interstitial cells of Leydig** من اللُّحْمَة المتوسّطة الأصلية للحافة الغديّة التناسلية، وتتوضع بين الحبال الخُصويّة، وتبدأ النماء بعد فترة قصيرة من بدء تمايز هذه الحبال. وتبدأ خلايا لايديغ مع الأسبوع الثامن للحمل بإنتاج **التستوستيرون**، وتصبح الخصية قادرة على التأثير على التمايز الجنسي للقنوات التناسلية والأعضاء التناسلية الظاهرة.

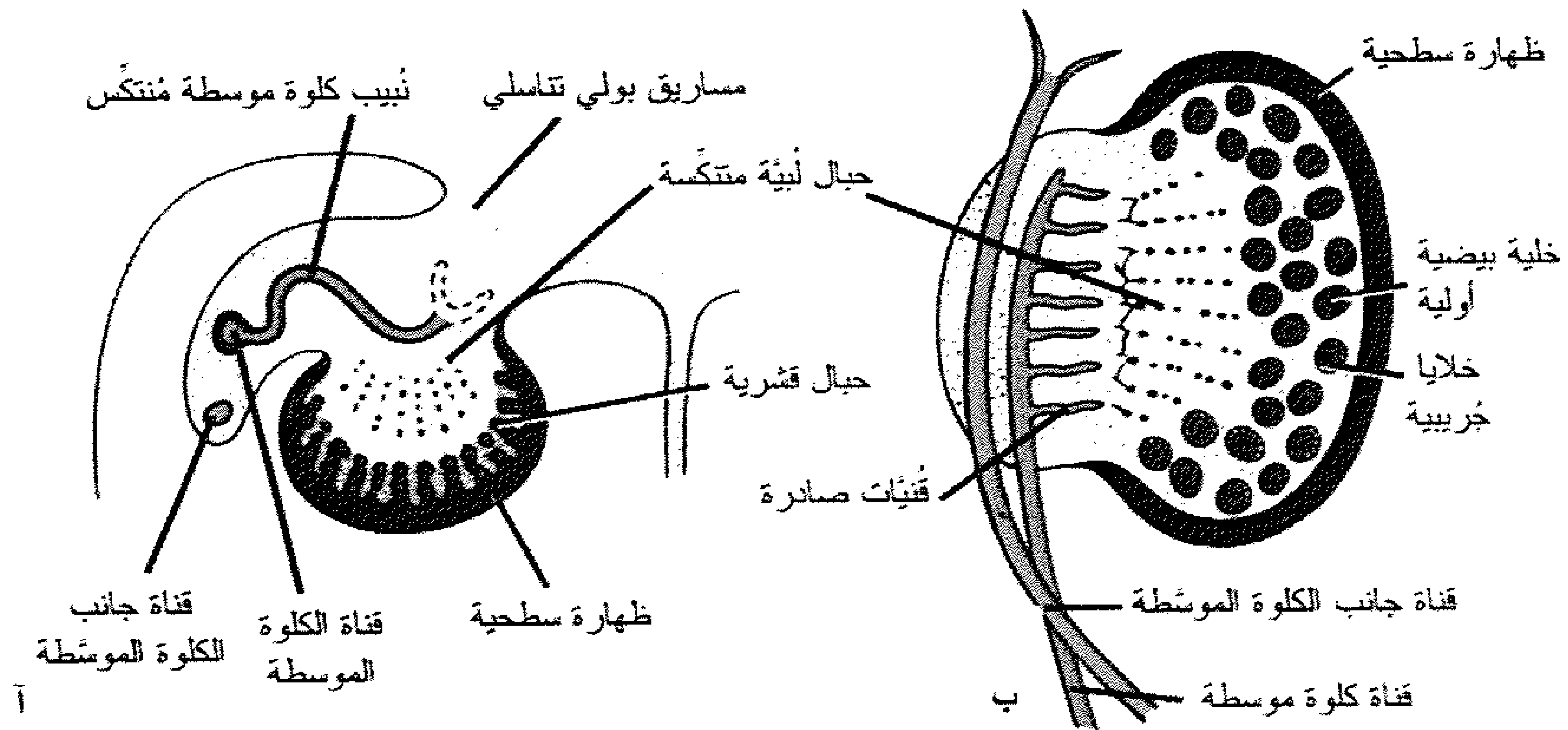
تبقى الحبال الخصوية صلبة إلى حين البلوغ، عندها تصبح ذات لمعة، وبذلك تتشكّل **النبيبات الناقلة للمني Seminiferous tubules** وحالما تصبح النبيبات النّاقلة للمني مقنّاة، فإنّها تضمُّ إلى نبيبات الشبكة الخصوية، والتي تنفتح على بدورها **القُنيّات الصّادرة ductuli efferentes**. هذه القنيّات الصادرة هي الأجزاء المتبقية من النبيبات المفرزة للكلوة الموسّطة وهي تربط الشبكة الخصوية مع قناة الكلوة الموسّطة أو قناة وولف، التي تُصبح **الأسهر ductus deferens** (الشكل 20.14ب).



الشكل 21.14: تأثير الخلايا المنتشة البدئية على الغدة التناسلية المحايدة.

المبيض Ovary

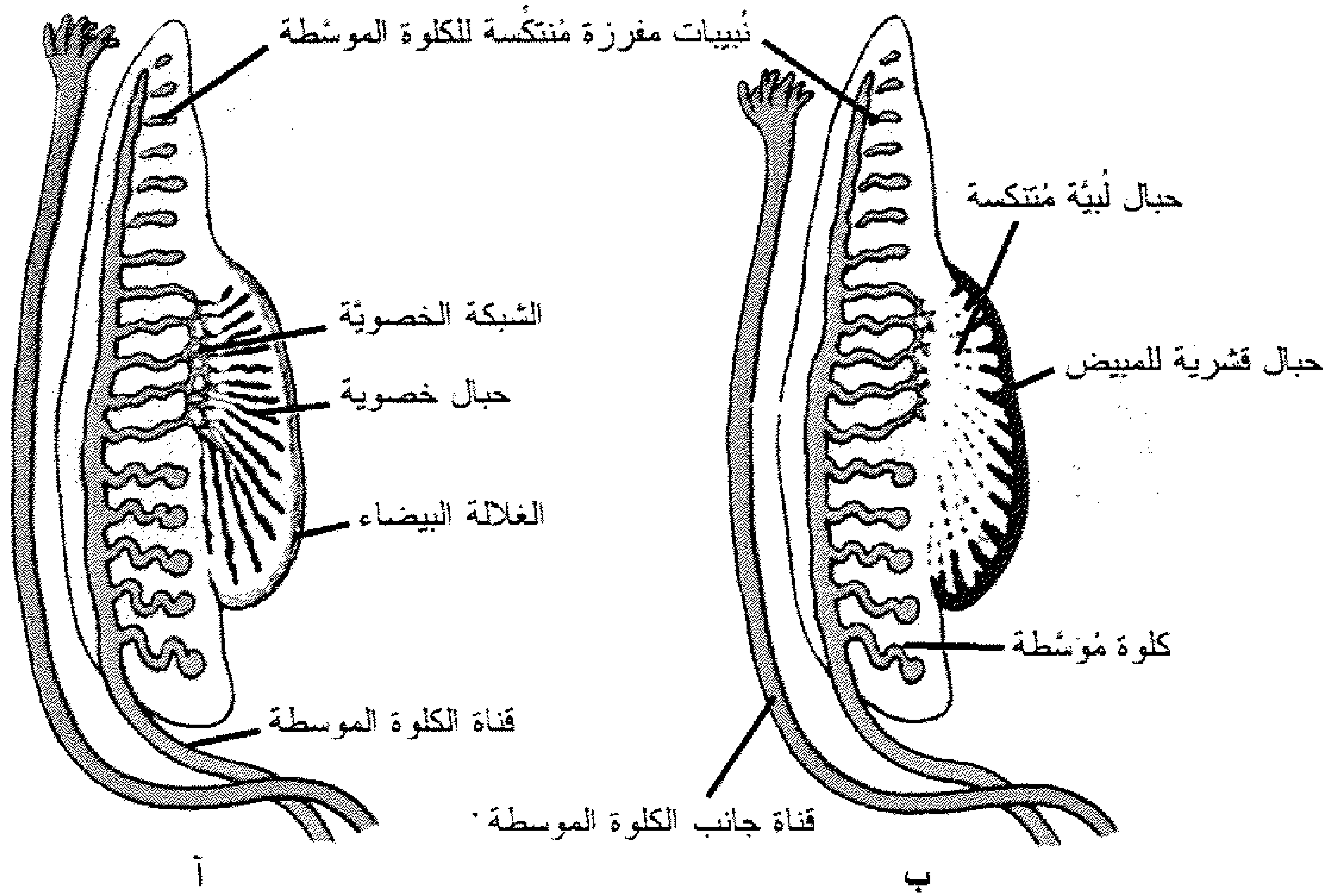
في الأجنّة الإناث ذوات المركّب الصبغي الجنسي XX وبدون الصبغي Y تتفارق الحبال الجنسية البدئية إلى عناقيد خلوية غير منتظمة (الشكلان 21.14 و22.14آ)، تحتوي هذه العناقيد مجموعات من الخلايا المنتشة البدئية، وتشغل الجزء اللّبي من المبيض. ستختفي فيما بعد وتستبدل بلحمة وعائية ستشكّل **اللُّب المبيضي Ovarian medulla** (الشكل 22.14).



الشكل 22.14: آ. مقطع عرضانـــي للمبيض في الأسبوع السّابع، يظهر تنكس الحبال الجنسية (اللبيّة) البدئية وتشكّل الحبال القشريّة. **ب**. المبيض والقنوات التناسلية في الشهر الخامس. لاحظ تنكّس الحبال اللّبيّة. أما النّبيبات الكلوية الموسّطة المفرزة (القنيّات الصادرة) فلا تتواصل مع الشبكة. وأما المنطقة القشرية للمبيض فتحتوي مجموعات من بذور البيوض المحاطة بخلايا جريبيّة.

تستمر الظهارة السّطحية للغُدّة التناسلية الأنثوية، وخلافاً لما هي عليه عند الذّكر، تستمر في التكاثر، وتعطي في الأسبوع السّابع المنشأ لجيل ثانٍ من الحبال، هي **الحبال القشْريّة Cortical cords** التـــي ستخترق اللُّحْمَة المتوسّطة المستبطنة ولكنها تبقى قريبة من السّطح (الشكل 22.14آ). تنشطر هذه الحبال في الشهر الرّابع إلى عناقيد خلوية منعزِلة وكل منها تحيط بواحدة أو أكثر من الخلايا المنتشة البدئية (الشكل22.14ب) تتنامى الخلايا المنتشة فيما بعد إلى بذور البيض oogonia، وأما الخلايا الظهارية المحيطة، النازلة من الظهارة السطحية فتُشكّل **الخلايا الجريبية follicular cells** (انظر الفصل 1)

وبذلك يمكن التأكيد أنّ الجنس الجينـــي للجنين يتحدّد في وقت الإخصاب اعتماداً على ما تحمله النطفة أي الصبغي X أم Y. ففي الأجنّة الحاملة للمركّب الصّبغي الجنسي XX تتنكّس الحبال اللّبيّة للغدة التناسليّة، ويتنامى الجيل الثانـــي من الحبال القشرية (الشكلان 21.14 و22.14). أما في الأجنَّة الحاملة للمركّب الصبغي الجنسي XY فتتنامى الحبال اللّبية إلى الحبال خصوية، وتفشل الحبال القشرية الثانوية في التنامي (الشكلان 20.14 و21.14).



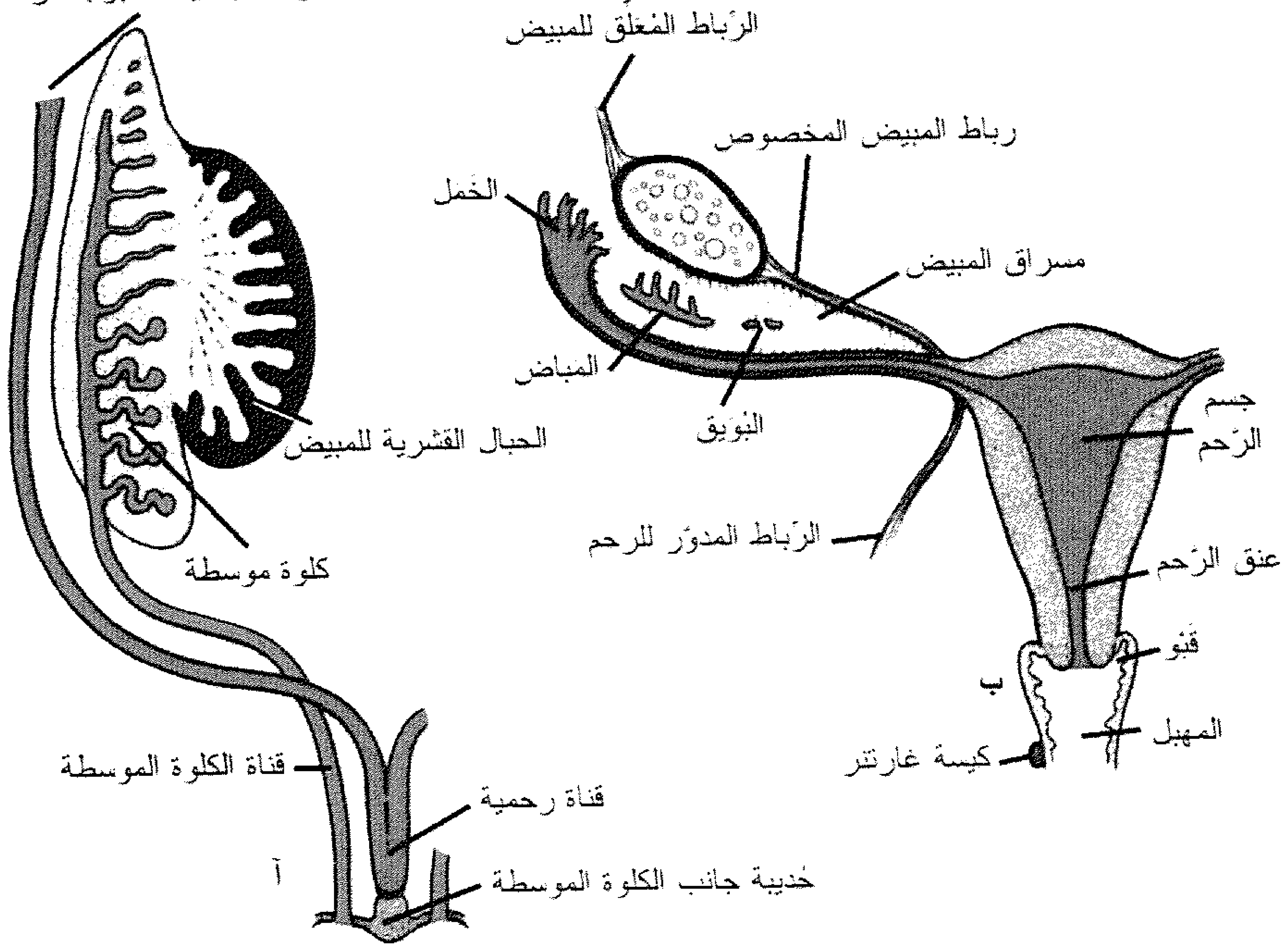
الشكل 23.14: القنوات التناسلية في الأسبوع السادس عند ذكر (آ) وأنثى (**ب**) القنوات الكلوية الموسّطة والمجاورة للكلوة الموسّطة موجودة عند كليهما. لاحظ النبيبات المفرزة في الكلوة الموسّطة وعلاقتها بالغُدّة التناسلية النامية في كلا الجنسين.

الأقنية التناسليّة GENITAL DUCTS

المرحلة المحايدة indifferent stage

يكون في البداية لكلا الجنينين الذّكر والأنثى زوج من القنوات التناسلية أي: **القنوات الكلوية الموسَّطة (وولف) mesonephric (wolffian) ducts والقنوات المجاورة للكلوة الموسّطة (موللر) Paramesonephric (müllerian) ducts**. تنشأ القناة المجاورة للكلوة الموسّطة على شكل انغلاف طولانـــي للظهارة على السّطح الأمامي الوحشي للحافة البولية التناسلية (الشكل 23.14). تنفتح القناة من الناحية الرأسية على جوف البطن على شكل بُنية تشبه القمع. تسير أوّلاً من الناحية الذنبيّة، وحشي قناة الكلوة الموسّطة، ومن ثمّ تقاطعها بطنانياً لتنمو ذنبياً إنسياً (الشكل 23.14). ثم تأتــي عند الخط المتوسّط لتصبح بتماس وثيق مع القناة المجاورة للكلوة الموسَّطة من الجانب المقابل في البداية تكون القناتان مفصولتين بحاجز لكن تلتحمان لاحقاً لتُشكّلا **القناة الرّحمية uterine canal** (الشكل24.14آ). وتبرز الذروة الذنبية للقناتين الملتحمتين إلى ضمن الجدار الخلفي للجيب البولي التناسلي، حيث تُحدِث هنا

تورماً صغيراً هو الحديبة المجاورة للكلوة الموسّطة أو حديبة موللر (الشكل24.14أ) وتفتح قنوات الكُلوة الموسّطة في الجيب البولي التناسلي على كلٍّ من جانبـــي حديبة موللر.



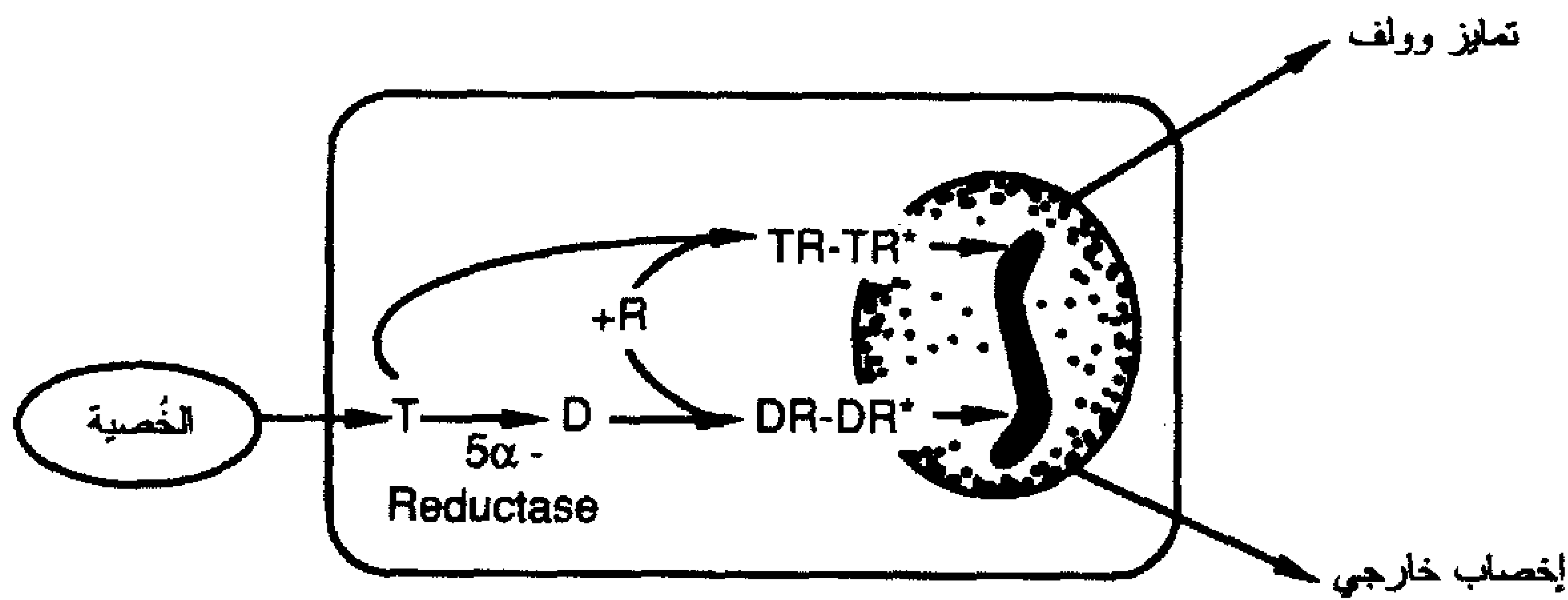
الشكل 24.14: آ. القنوات التناسلية عند أنثى في نهاية الشهر الثانـــي. لاحظ الحديبة المجاورة للكلوة الموسّطة (موللر) وتشكّل القناة الرّحمية. **ب**. القنوات التناسلية بعد نزول المبيض. الأجزاء المتبقية من الكلوة الموسّطة هي المباض، والبويق، والكيسة الغارنترية. لاحظ الرباط المعلّق للمبيض، الرباط المخصوص للمبيض والربّاط المدوّر للرحم.

التناظم الجزيئي لنماء القناة التناسلية

Molecular regulation of Genital duct development

SRY هي الجين المسيطرة على نماء الخصى ويبدو أنّها تعمل على نحو مباشر على الحافة الغدّية التناسلية وعلى نحو غير مباشر على القنوات الكلوية الموسّطة. ولذا فهي تحرّض الخصى لإفراز عامل جذب كيماوي يؤدي بالنبيبات من القناة الكلوية الموسّطة لأن تخترق الحافة الغدّية التناسلية ولتُنبّه متابعة النماء الخصوي أكثر. في الحقيقة لولا هذا الاختراق بهذه

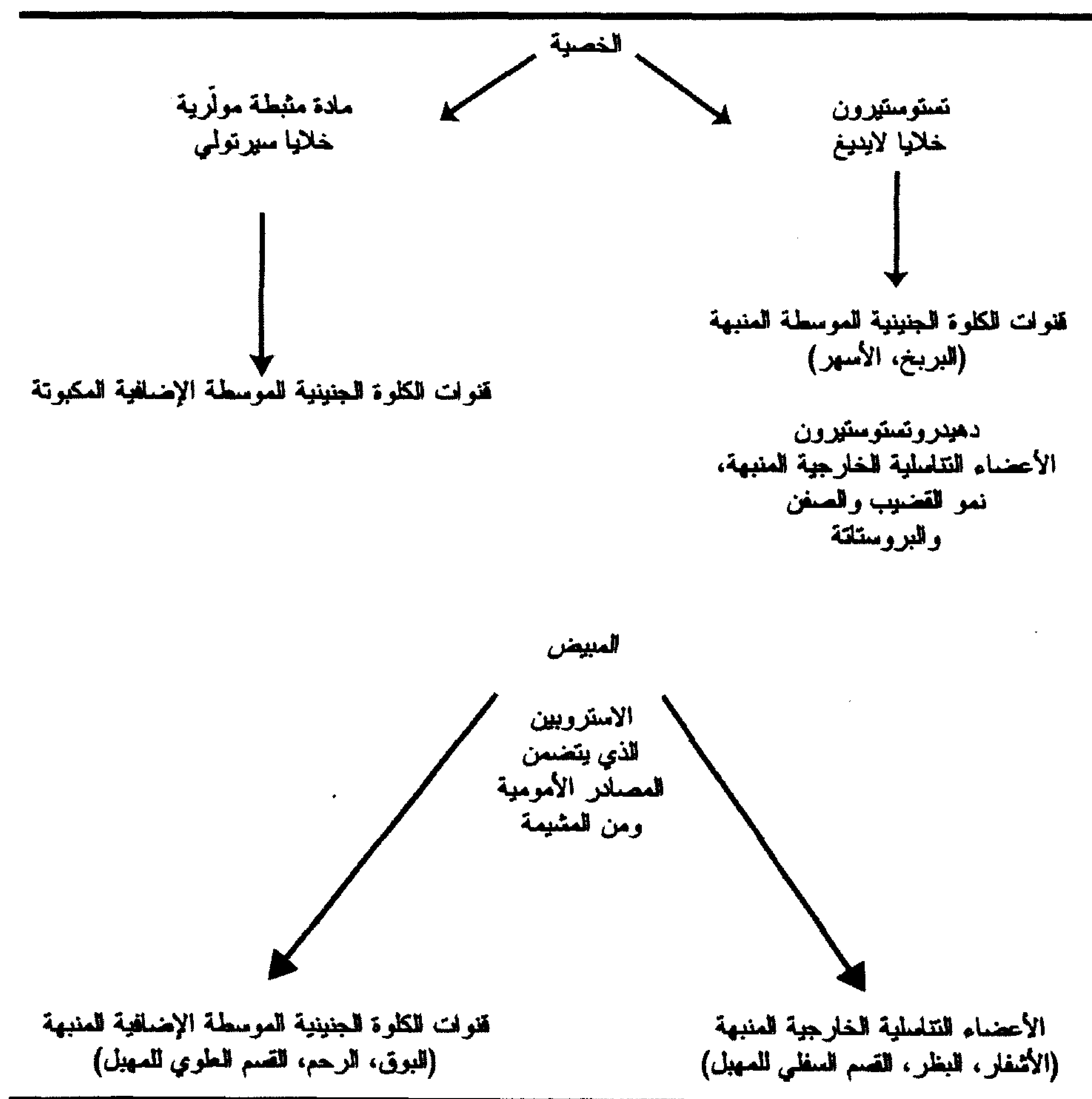
النبيبات، لفشل تمايز الخصى، وكذلك تنظّم SRY إنشاء ***عامل توليد الستيرويد 1- (SF1)*** الذي يعمل من خلال عامل نسخ آخر هو ***SOX9*** ليُحرِّض تمايز خلايا سيرتولي وخلايا لايديغ، وعندئذٍ تُنْتج خلايا سيرتولي **المادة المثبطة للمولرية (MIS) müllerian inhibiting substance** ويدعى كذلك **الهرمون المضاد للمولريّة antimüllerian hormone (AMH)** الذي يتسبب بتنكس القنوات المجاورة للكلوة الموسّطة (قنوات مولر). أما خلايا لايديغ فتنتج **التستوستيرون testosterone** الذي يدخل خلايا النسج المستهدفة حيث يمكن أن يبقى أو يحوّل إلى **دي هيدروتستوستيرون** بوساطة أنزيم المختزلة 5α reductase 5α. يرتبط التستوستيرون ودي هيدروتستوستيرون بالبروتين المستقبل داخل الخلية النوعي والشديد الألفة، وفي النهاية يرتبط هذا المعقد مستقبل الهرمون DNA لتنظيم نسخ جينات نوعيّة النسيج مع منتجاتها البروتينية (الشكل 25.14). تتواسط معقدات هرمون التستوستيرون تَرْجيل تذكير قنوات الكلوة الموسّطة، بينما تُحَوَّر معقدات المستقبل - دي هيدروتستوستيرون - تمايز الأعضاء التناسلية الذكرية الظاهرة (الشكل 26.14).



الشكل 25.14: فعل الأندروجين على المستوى الخلوي. يُشكّل المستقبل معقدات مع التستوستيرون (T) وداي هيدرو تستوستيرون (D) وتتآثر مع DNA لتتحكم في تمايز قناة وولف والأعضاء التناسلية الظاهرة، على التوالي. R- مستقبل الأندروجين، R معقد هرموني لمستقبل الأندروجين المُحَوَّل.

كان يعتقد أنّ التمايز الجنسي عند الإناث آلية مُفْتَرضة تحدث في غياب الصبغي Y، لكن يبدو الآن أنّه توجد جينات نوعية تحرّض نماء المبيض ومنها على سبيل المثال ***DAX1*** وهو عضو من عائلة المستقبل الهرموني النووي، الذي يتوضع على الذراع القصير من الصبغي X ويعمل على ضبط فاعلية ***SF1*** وبذلك تمنع تمايز خلايا سيرتولي وخلايا لا يديغ. كذلك

يُشارك عامل النمو المفرز **WNT4** في تمايز المبيض وتعبيره (تأثيره) الباكر في الحافة الغديّة التناسلية ويُحافَظ عليه عند الإناث ولكن يُضبط ويعدَّل عند الذكور في غياب إنتاج MIS من خلايا سيرتولي، بينما تُنبَّه القنوات المجاورة للكلوة الموسَّطة (المولِّريّة) بالاستروجينات لتُشكِّل الأنابيب الرحمية، والرّحم وعُنق الرّحم والمهبل العلوي كذلك تعمل الإستروجينات على الأعضاء التناسلية الظاهرة في المرحلة المحايدة لتُشكِّل الشِّفرين الكبيرين، والشفرين الصغيرين، والبظَر والمهبل السّفلي (الشكل 26.14).

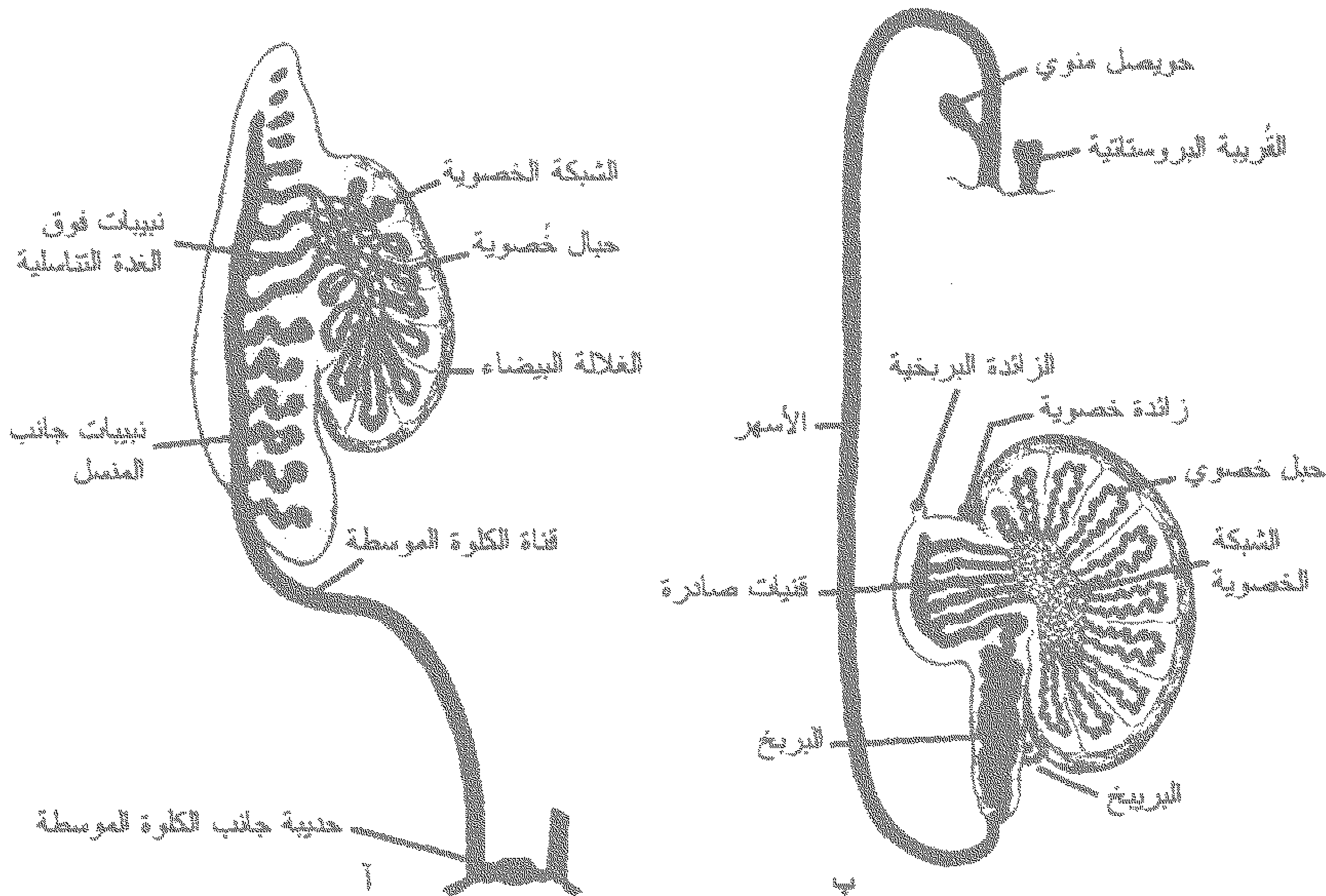


الشكل 26.14: تأثير الغدد الجنسية على تقدّم التمايز الجنسي الإضافي

القنوات التناسليّة عند الذكر Genital Ducts in the Male

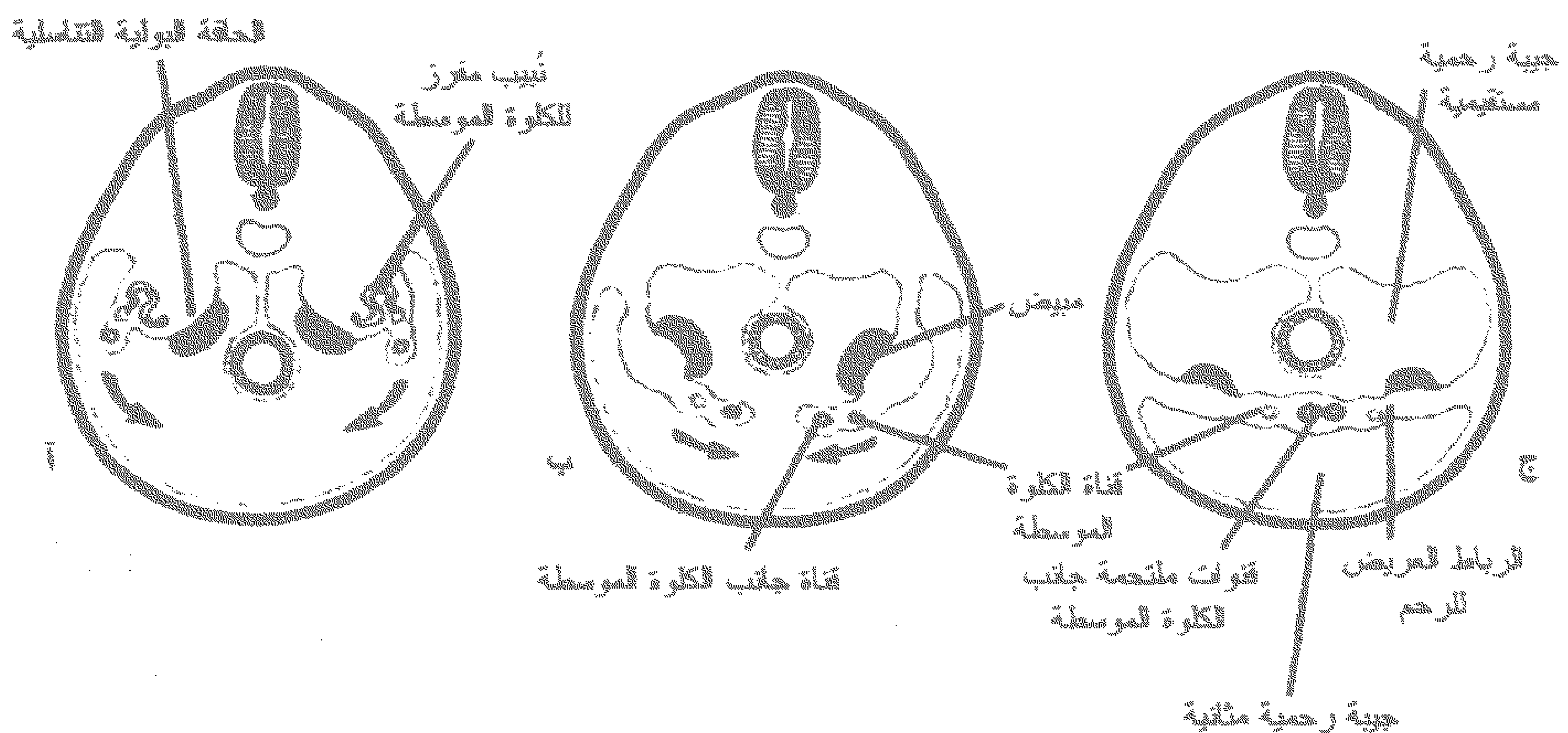
عندما تتنكّس الكلوة الموسّطة، فإنّ قِلّة من النبيبات المفرزة هي **النّبيبات فوق الغدة التناسلية epigenital tubules** تؤِّسس للتماس مع حبال الشبكة الخُصوية وتشكّل في النهاية **القُنيات الصادرة للخصية** (الشكل 27.14). أما النبيبات المفرغة والموجودة على طول القطب الذّنبـــي للخصية (**النبيبات المجاورة للغدة التناسلية paragenital tubules**) فلا تنضم إلى حبال الشبكة الخصوية (الشكل 27.14ب) وتُعرف مجموعة بقاواها **بالبُريبخ paradidymis**.

ماعدا الجزء الأكثر رأسيّة (**الزائدة البربخيّة appendix epididymis**) فإنّ القنوات الكلوية الموسّطة تبقى وتشكّل القنوات التناسلية الرئيسية (الشكل 27.14). مباشرة أسفل مدخل القُنيّات الصّادرة، وتـــتطاول قنوات الكلوة الموسّطـــة وتصبح ملتفّة بشدّة، وتشكّل



الشكل 27.14: آ. القنوات التناسلية عند ذكر في الشهر الرابع. تتنكّس القطع الرأسيّة والذّنبيّة (النبيب المجاور للغدة التناسلية) من جهاز الكلوة الموسّطة . **ب**. القنوات التناسلية بعد نزول الخصية. لاحظ الحبال الخصوية الحدوية الشكل والشبكة الخصوية والقنيّات الصادرة الدّاخلة إلى الأسهر. يتشكّل البريبخ Paradidymis من بقاوات النبيبات الكلوية الموسّطة المجاورة للغدة التناسلية. تتنكّس القناة المجاورة للكلوة الموسّطة عدا الزائدة الخصوية. القريبة البروستاتية هي جيبة خارجية من الإحليل.

(القناة) **البربخيّة (ductus) epididymis** ومن ذيل البربخ إلى التبرعم الخارجي **للحويصل المنوي seminal vesicle** يصبح لقنوات الكلوة الموسّطة غلاف عضلي ثخين وبذلك يتشكل **الأسهر ductus deferens**. تدعى الناحية من القنوات وراء الحويصلات المنويّة **بالقناة الدّافقة ejaculatory duct**. أما القنوات المجاورة للكلوة الموسّطة في الذكر فتتنكّس عدا جزء صغير عند نهاياتها الرأسيّة، هو **الزائدة الخصوية appendix testis** (الشكل 27.14ب).

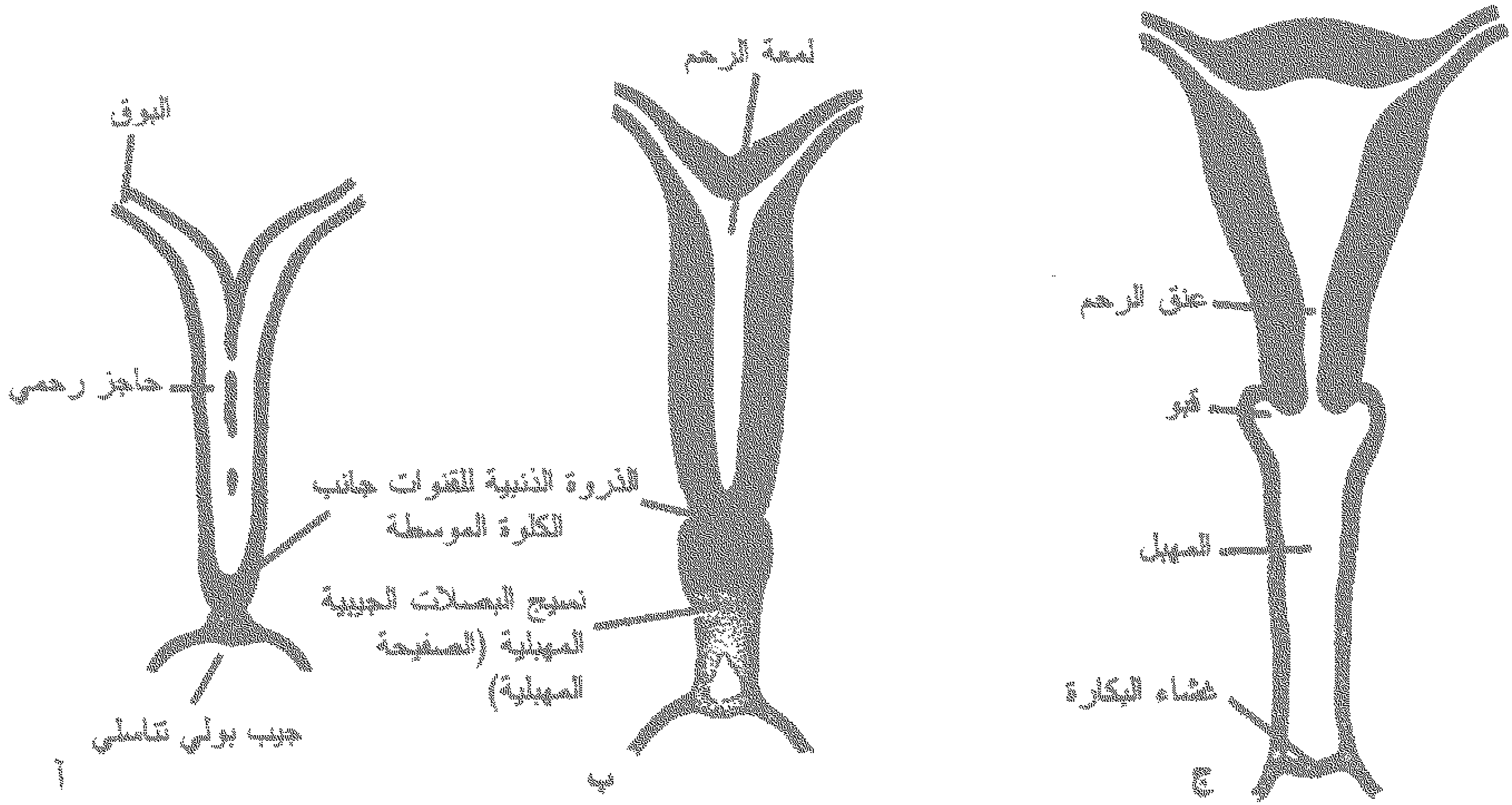


الشكل 28.14: مقاطع مستعرضة عبر الحافة البولية التناسلية باتجاه تدريجي نحو المستويات السفلية. آ و ب. القنوات المجاورة للكلوة الموسّطة تقترب واحدة من الأخرى عند الخط المتوسط وتلتحم. ج. وتتشكّل طيّة مستعرضة نتيجة للالتحام، هي الرباط العريض للرحم في الحوض. تأتـي الغدد التناسلية لتتوضع على الوجه الخلفي لهذه الطيّة المستعرضة.

القنوات التناسلية عند الأنثى Genital Ducts in the female

تتنامى القنوات المجاورة للكلوة الموسّطة إلى القنوات التناسلية الرئيسية عند الأنثى. يمكن في البداية تمييز ثلاثة أجزاء في كل قناة : (آ) الجزء العمودي الرّأسي الذي ينفتح إلى جوف البطن، (ب) الجزء الأفقي العرضي الذي يتقاطع مع قناة الكلوة الموسّطة، و(ج) الجزء العمودي الذّنبـي الّذي يلتحم مع نظيره من الجانب المقابل (الشكل 24.14آ). ومع نزول المبيض، يتنامى الجزءان الأوّلان إلى **الأنبوب الرّحمي uterine tube** (الشكل 24.14ب) وتلتحم الأجزاء الذنبية لتشكّل **القناة الرّحمية uterine canal**. عندما يتحرك الجزء الثانـي من القنوات المجاورة للكلوة الموسّطة إنسياً ذنبياً، تأتـي الحواف البولية التناسلية تدريجياً

لتتوضع في المستوى المستعرض (الشكل 28.14آ وب). وبعد أن تلتحم القنوات عند الخط المتوسّط، تتشكّل طيّة حوضية مستعرضة عريضة (الشكل 28.14ج)، إن هذه الطيّة، التـــي تمتد من الجوانب الوحشية للقنوات الملتحمة المجاورة للكلوة الموسطة باتجاه جدار الحوض هي **الرباط العريض للرّحم broad ligament of the uterus**. يتوضع الأنبوب الرّحمي في حافته العلوية، ويتوضع المبيض على سطحه الخلفي (الشكل 28.14ج). أما الرحم والرباطان العريضان فتقسم جوف الحوض إلى **الجيبة الرحمية المستقيمية uterorectal pouch** و**الجيبة الرحمية المثانية uterovesical pouch**. أما الجزء الملتحم من الموسّطة فيعطى المنشأ لجسم **الرحم corpus** و**لعنقه cervix** وهما محاطان بطبقة من اللُّحْمَة المتوسطة التـــي تشكل الطبقة العضلية للرّحم، **وعضلية الرحم myometrium**، وغطاءها الصّفاقي، أي **مصليّة الرحم perimetrium**.

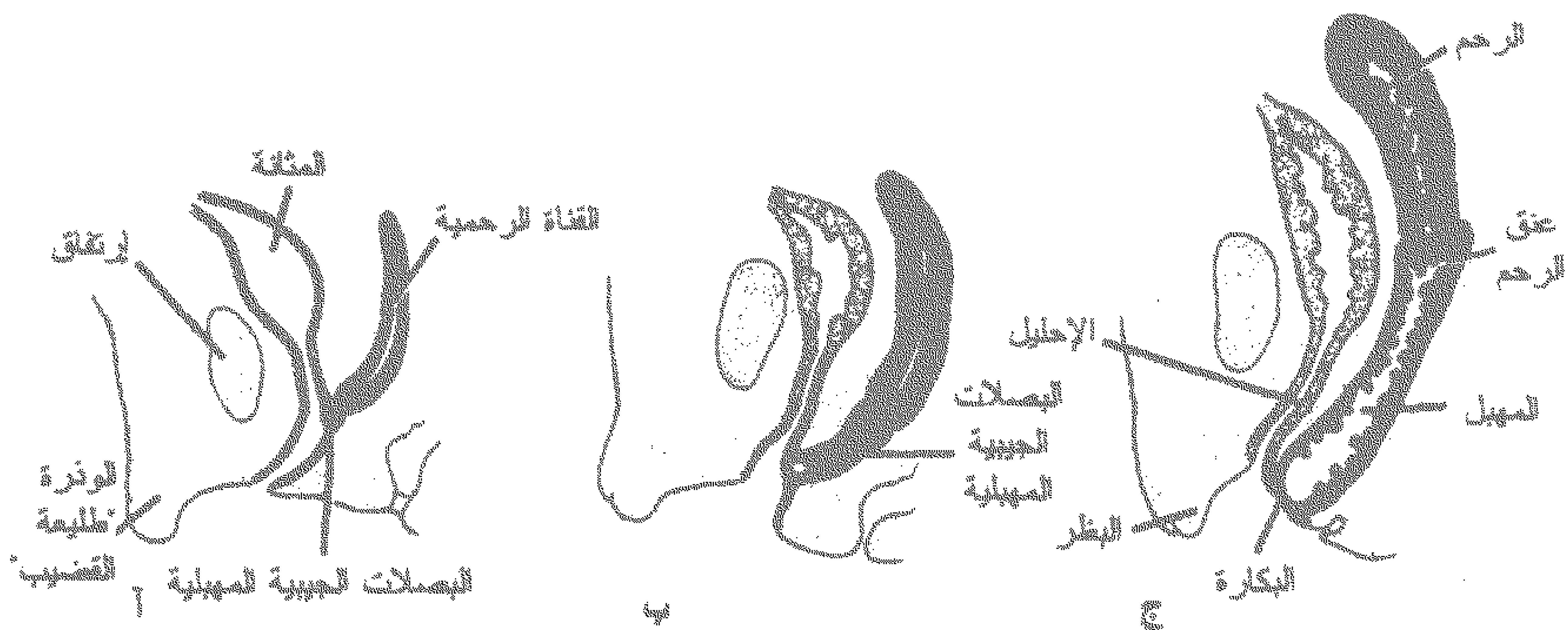


الشكل 29.14: تشكُّل الرحم والمهبل. آ. (9) أسابيع. لاحظ اختفاء الحاجز الرّحمي. **ب**. في نهاية الشهر الثالث. لاحظ نسيج البصلات الجيبية المهبلية. **ج**. حديث ولادة: تتشكل الأقبية والجزء العلوي من المهبل بتشكّل الفجوات في النسيج المجاور للكلوة الموسّطة، ويتشكّل الجزء السفلي للمهبل بتشكّل الفجوات في البصلات الجيبية المهبلية.

المهبل VAGINA

بعد فترة قصيرة من وصول الذروة الصُّلبة للقنوات المجاورة للكلوة الموسّطة إلى الجيبة

البولية التّناسلية (الشكلان 29.14آ و30.14آ) ينمو اندلاقان (بروزان) صلبان للخارج من الجزء الحوضي للجيبة (الشكل 29.14ب و30.14ب). هذه البروزات الخارجية هي **البصلات الجيبيّة المهبلية sinovaginal bulbs** التـــي تتكاثر وتشكّل **الصفيحة المهبلية الصّلبة vaginal plate**. يستمر التكاثر عند النهاية الرّأسيّة للصّفيحة، ممّا يزيد المسافة بين الرّحم والجيبة البولية التناسلية. يتقنـــى الإنتبات المهبلي على نحو كامل خلال الشهر الخامس. أما التوسعات الشبيهة بالجناح للمهبل حول نهاية الرّحم، فهي **الأقبية المهبلية vaginal fornices** وهي من منشأ مجاور للكلوة الموسّطة (الشكل 30.14ج) وبذلك يكون للمهبل منشأ مزدوج، إذ يشتق الجزء العلوي من القناة الرحمية ويشتق الجزء السفلي من الجيبة البولية التناسلية.

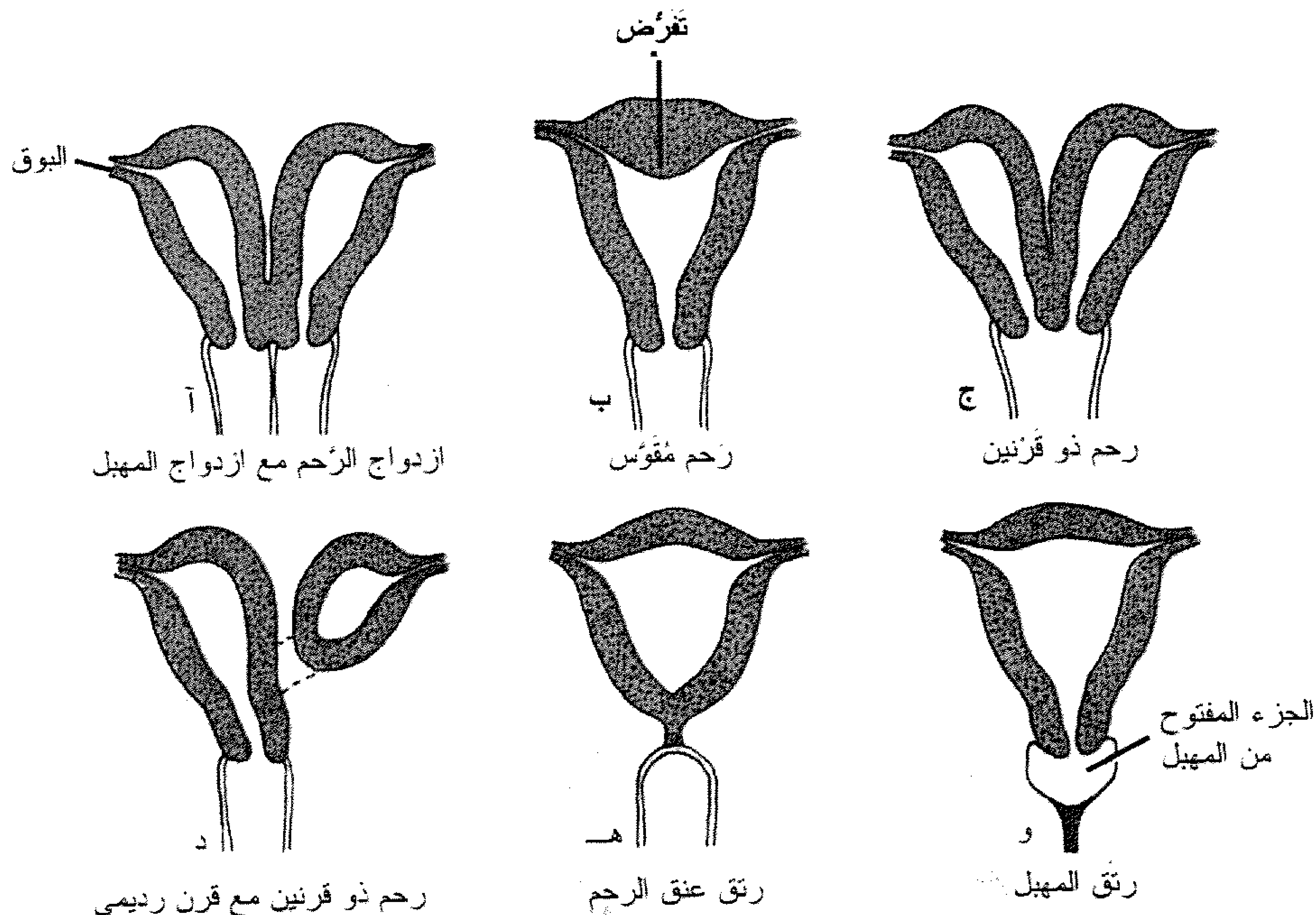


الشكل 30.14: مقاطع سهمية تظهر تشكّل الرّحم والمهبل في مراحل مختلفة من النماء. آ. تسع أسابيع. ب. نهاية الشهر الثالث. ج. حديث الولادة.

تبقى لمعة المهبل مفصولة عن لمعة الجيبة البولية التناسلية بصفيحة نسيجية رقيقة، هي **غشاء البكارة hymen** (الشكلان 29.14ج و30.14ج) التـــي تتألّف من طبقة ظهارية للجيبة وطبقة رقيقة من خلايا مهبليّة, تتنامى فيها عادة فتحة صغيرة أثناء حياة الفترة المحيطة بالولادة.

يمكن للأنثى أن تستبقي بعض بقاوات النبيبات المفرغة الرأسيّة والذّنبيّة في مسراق المبيض، حيث يتشكّل هنا **المباض epoophoron** و**البويق paroophoron** على التوالي (الشكل 24.14ب) تختفي القناة الكلوية الموسّطة باستثناء جزءٍ رأسيٍ صغير موجود في المباض وأحياناً

باستثناء جزء ذنبيٍ صغير يمكن أن يوجد في جدار الرّحم أو المهبل. ويمكن فيما بعد أثناء الحياة أن تشكّل **كيسة غارتنر Gartner's cyst** (الشكل 24.14ب).



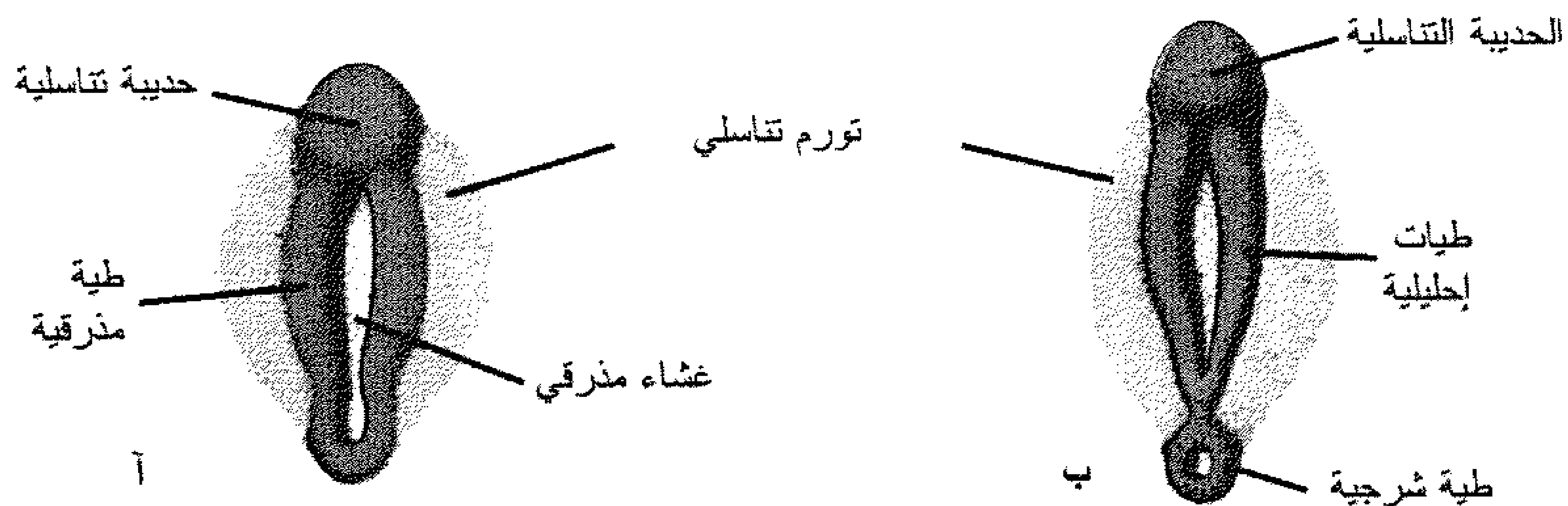
الشكل 31.14: الشذوذات الرئيسية للرحم والمهبل، ناجمة عن استمرار الحاجز الرّحمي أو طَمْس لمعة القناة الرّحمية.

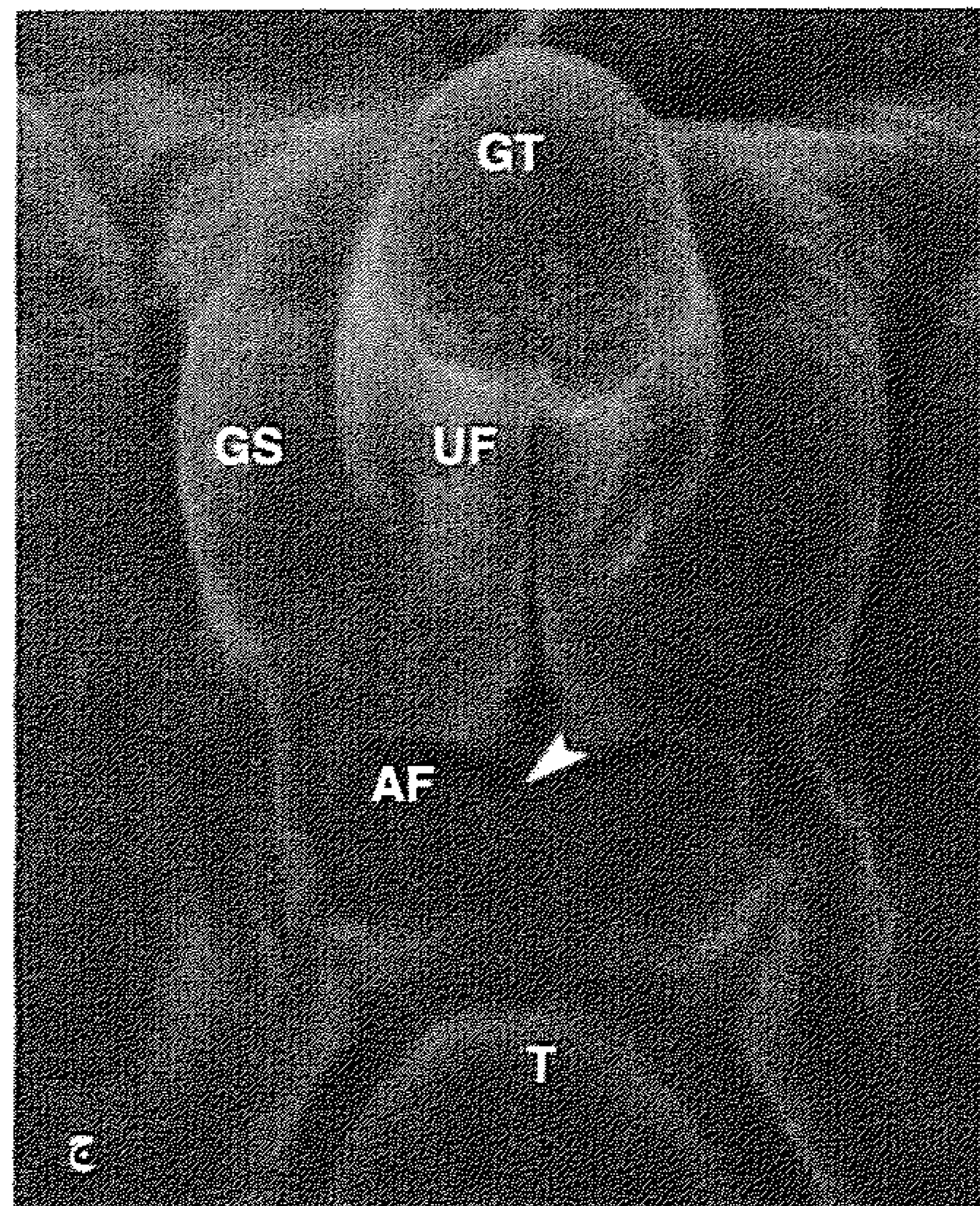
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

العيوب الرّحمية والمهبلية Uterine and vaginal defects

ينجم تضاعف الرّحم Duplications of the uterus عن نقص التحام القنوات المجاورة للكلوة الموسّطة في منطقة محدّدة أو على كامل طول خطّ التحامها الطبيعي. يكون الرّحم في الشكل الأكثر شدّة مضاعفاً بأكمله (**الرّحم المزدوج uterus didelphys**) (الشكل 31.14آ). وفي الشكل الأقل شدّة يكون الرحم مُفرّضاً على الخط المتوسّط بدرجة خفيفة فقط (**رحم مقوّس uterus arcuatus**) (الشكل 31.14ب) وأحد الشذوذات الشائعة نسبياً هو **الرحم ذو القرنين uterus bicornis** وفيه يكون للرحم قرنان يدخلان مهبلاً مشتركاً (الشكل 31.14ج)، هذه الحالة طبيعية عند العديد من الثدييات تحت المقدّمات (أعلى رتب الثدّييات). وأما عند المريضات المصابات برتق تام أو جزئي لإحدى من القنوات المجاورة للكلوة

الموسَّطة، فيتوضع الجزء الرّديمي منها على شكل زائدة (لاحقة) على الجانب التّام النّماء. ولما كانت لمعتها لا تتصل عادة مع المهبل، فالمضاعفات شائعة الحدوث (رحم ذو قرنين وحيد العنق مع قرن واحد رُديمي) (الشكل 31.14د) إذا حدث الرتق في كلا الجانبين، يمكن أن ينجم رتق عنق الرّحم (الشكل 31.14هـ) وإذا فشلت البصلات الجيبيّة المهبلية في الالتحام أو لم تتنام على الإطلاق يحدث تضاعف المهبل أو رتق المهبل، على التوالي (الشكل 31.14آ و و). وثمّة في هذه الحالة الأخيرة جيبة مهبلية صغيرة ناشئة من القنوات المجاورة للكلوة الموسّطة وتُحيط بفتحة عنق الرّحم.



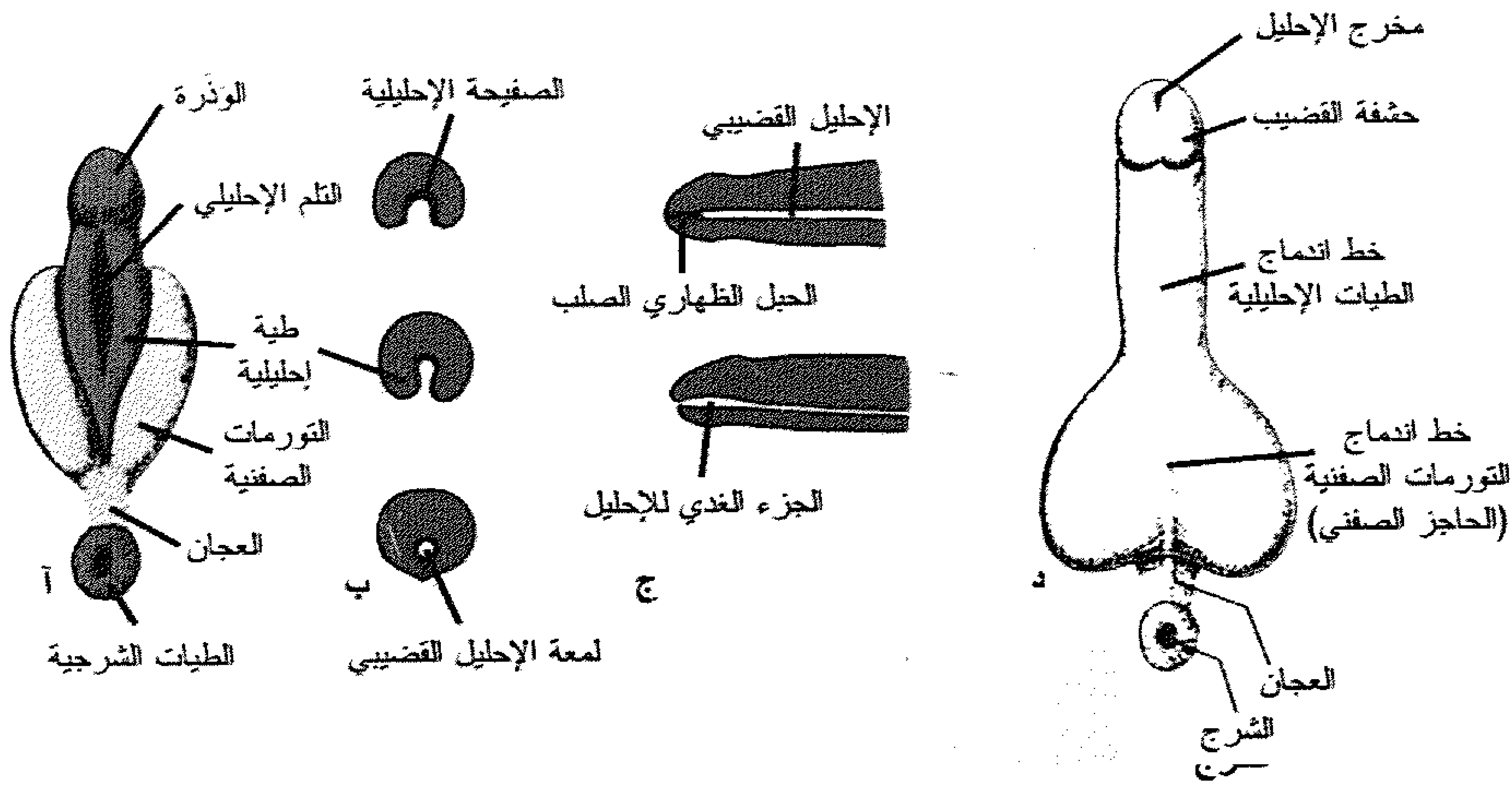


الشّكل 32.14: آ. وب. الأعضاء التناسلية الظاهرة في المرحلة المحايدة. آ. (4) أسابيع تقريباً. **ب**. (6) أسابيع تقريباً، ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسية للأعضاء التناسلية الظاهرية لجنين بشري في حوالي الأسبوع السابع. AF الطيّة الشرجية، رأس السهم الفتحة الشرجية، GS تورّم تناسلي، GT حديبة تناسلية، T الذيل، UF طيّة إحليليّة.

الأعضاء التناسليّة الظاهرة EXTERNAL GENITALIA

المرحلة المحايدة indifferent stage

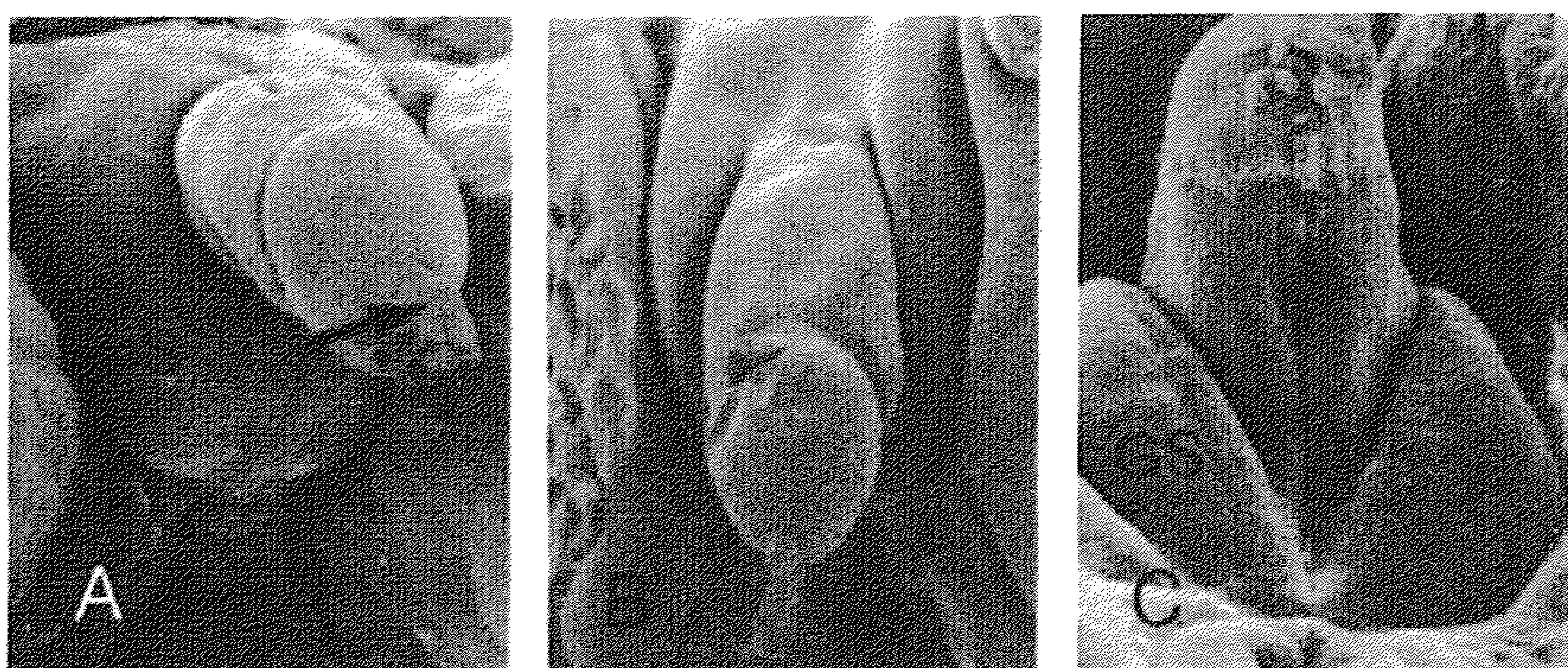
تهاجر خلايا اللُّحْمَة المتوسّطة الناشئة في ناحية التّلم الأوّلي حول الغشاء المذرقي في الأسبوع الثالث من النماء، لتشكّل زوجاً من الطيّات المذرقية cloacal folds المرتفعة قليلاً (الشكل 32.14آ). تلتحم الطيّات في الناحية الرأسية للغشاء المذرقي لتشكّل الحديبة التناسلية genital tubercle وتنقسم الطيات في الناحية الذّنبيّة إلى طيّات إحليلية urethral folds في الأمام والطيّات الشرجية anal folds في الخلف (الشكل 32.14ب). وفي غضون ذلك يصبح زوج آخر من الإرتفاعات، هي التورّمات التناسلية، genital swellings مرئياً على جانبي الطّيات الإحليلية. تشكّل هذه التورّمات فيما بعد التورمات الصّفنيّة scrotal swellings عند الذكر (الشكل 33.14آ) والشفرين الكبيرين عند الأنثى (انظر الشكل 36.14ب) ويستحيل في نهاية الأسبوع السادس، التمييز بين الجنسين على أي حال (الشكل 34.14ج).



الشكل 33.14: آ. نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة عند ذكر بعمر (10) أسابيع لاحظ التّلم الإحليلي العميق المطوّق بالطيتين الإحليليتين **ب**. مقاطع مستعرضة عبر الوذرة **Phallus** أثناء تشكّل الإحليل القضيبي يُحسَّر التَّلَم البولي التناسلي بالطيات الإحليلية. ج. نماء الجزء الغدّي من الإحليل القضيبي **د**. الوليد "حديث الولادة".

الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الذّكر External Genitalia in the male

يتم نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الذّكر تحت تأثير الأندروجينات المفرزة من خصيتـــي الجنين ويتميز بتطاول سريع للحديبة التناسلية التـــي تُدعى الآن **الوَذَرَة phallus** (الشكلان 33.14آ و34.14آ). وتسحب خلال هذا التطاول الوَذَرة الطيّات الإحليلية إلى الأمام بحيث تُشكّل الجدران الجانبية **للتَلَم الإحليلي urethral groove**، يمتد هذا التَلَم على طول الوجه الذّنبـــي للوَذَرة المتطاولة لكن لا تصل إلى الجزء الأقصى أي الحَشَفة glans. أما البطانة الظهارية للتَلَم، والتـــي تنشأ في الأديم الباطن، فتُشكّل **الصفيحة الإحليلية urethral plate** (الشكل 33.14ب).



الشكل 34.14: **A**. الأعضاء التناسلية الظاهرة عند جنين ذكر بعمر (14) أسبوعاً يظهر التحام التورمات الصفنية (S). السهم طَغْوَة tag ظهارية. **B** و**C**. منظر ظهرانـــي وبطنانـــي على التوالي للأعضاء التناسلية عند جنين أنثى بعمر (11) أسبوعاً. الحديبة التناسلية في هذه المرحلة أطول مما هي عليه عند الذكر A. والتورمات التناسلية (GS) تبقى غير ملتحمة.

تقترب في نهاية الشهر الثالث نهايات الطيّات الإحليلية فوق الصفيحة الإحليليّة، مشكّلة بذلك **الإحليل القضيبـــي penile urethra** (الأشكال 33.14ب و34.14آ) لا تمتد هذه القناة إلى ذروة الوَذَرة. ويتشكل هذا الجزء الأقصى من الإحليل خلال الشهر الرابع، عندما تخترق خلايا الأديم الباطن من ذروة الحشفة باتجاه الدّاخل وتشكّل حبلاً ظهارياً قصيراً، يصبح لهذا الحبل لمعة فيما بعد، وبذلك يشكّل **الصّماخ الإحليلي الظّاهر** (الشكل 33.14ج).

أما التورمات التناسلية، والمعروفة عند الذكر بالتورّمات الصّفنيّة، فتنشأ في النّاحية الأربية. وتتحرّك مع تقدّم النماء باتجاه الناحية الذّنبية، ومن ثمّ تُشكّل كلٌّ منها نصفَ الصَّفن، ويفصل بين النصفين **الحاجزُ الصَّفَنــي Scrotal septum** (الشكلان 33.14د و34.14 آ).

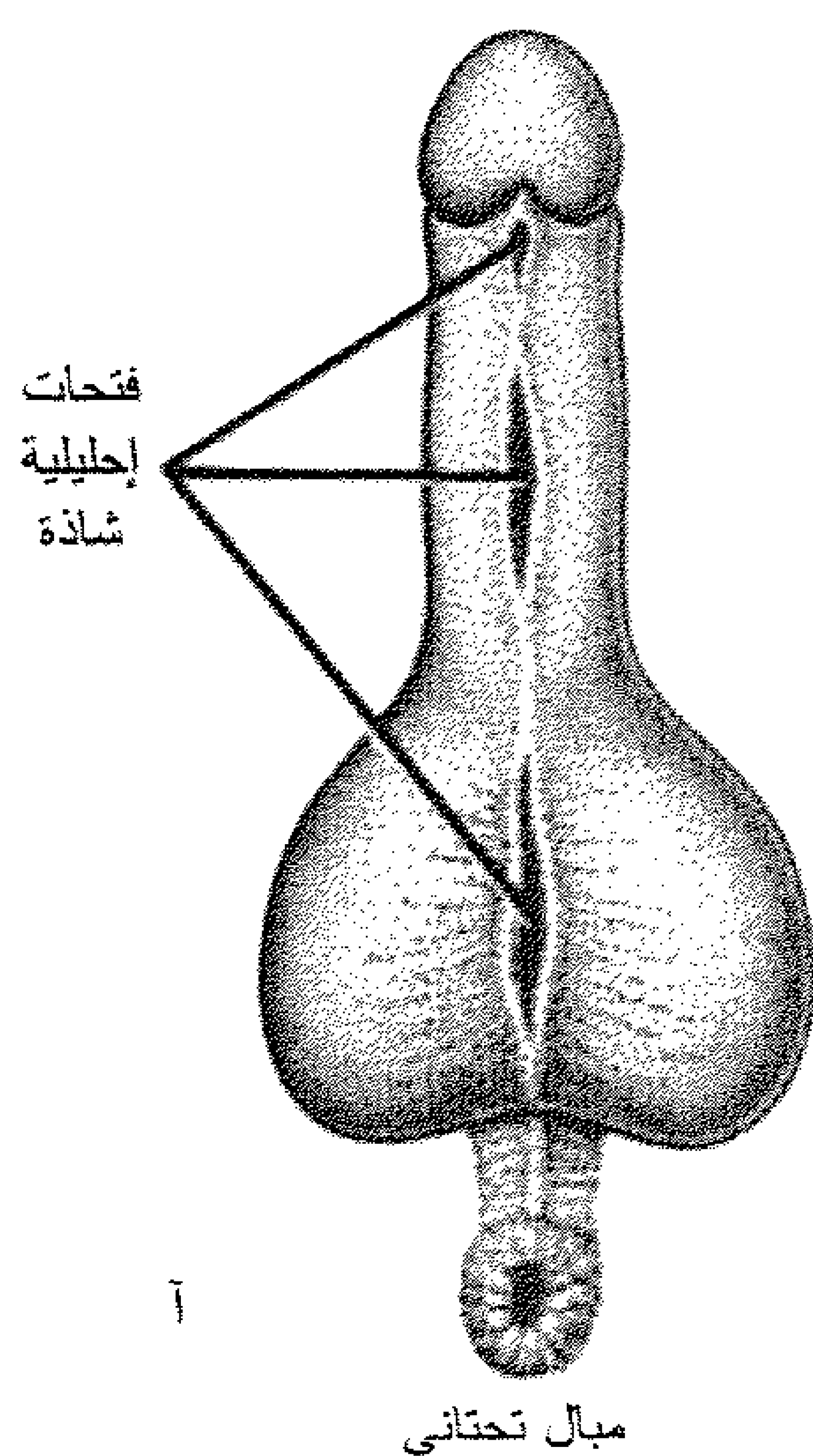
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب في الأعضاء التناسلية الظاهرة Defects in the Male Genitalia

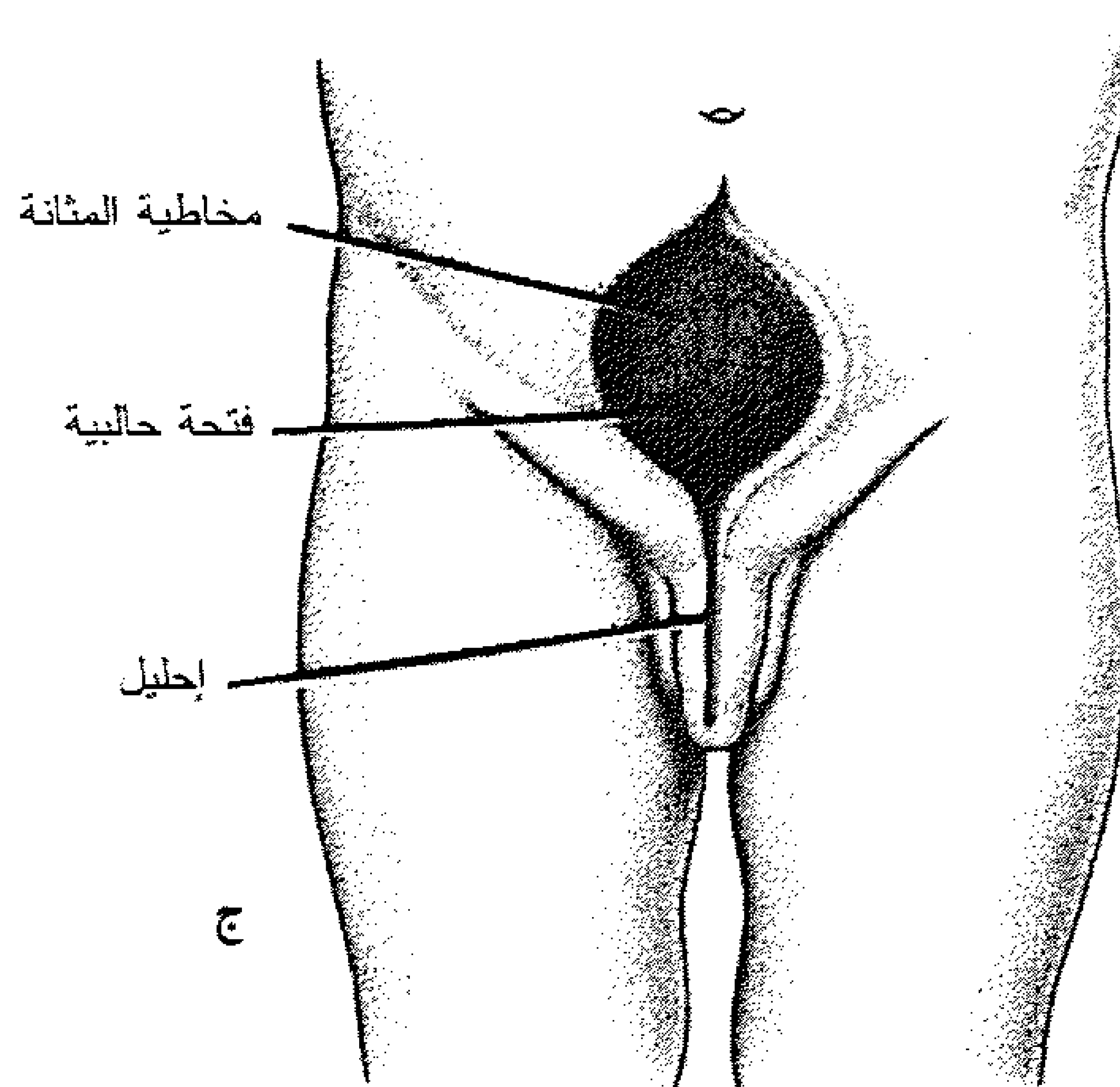
يكون التحام الطيّات الإحليلية غير تام في **المَبال التحتانــي hypospadias**، وتكون الفتحات الشّاذّة للإحليل على طول الوجه السفلي للقضيب، عادة قرب الحشفة، أو على طول جسم القضيب أو قرب قاعدة القضيب (الشكل 35.14). يمتد الصّماخ الإحليلي في حالات نادرة على طول الرِّفاء الصَّفنــي. وعندما يفشل التحام الطيّات الإحليلية على نحو كامل، تتشكل فَلْعَة slit سهمية عريضة على طول القضيب والصّفن. وعندها تشابه التّورمات الصّفنية إلى حد كبير الشّفرين الكبيرين. يبلغ معدّل حدوث المبال التّحتانــي 1000/5.3 ولادة، وتُمثّل هذه النسبة ضعف ما كانت عليه في السنوات 15-20 الماضية ولا يعرف سبب هذا الإزدياد، لكن تقترح إحدى النّظريات أنّه قد يكون نتيجة لارتفاع الإستروجينات البيئية (الاضطرابات الصمّاوية، انظر الفصل 7).

المبال الفوقانــي Epispadias هو شذوذ نادر ويحدث في (30.000/1 ولادة) وفيه يكون الصّماخ الإحليلي على ظهر القضيب، وعوضاً عن التنامي في النّاحية الرأسيّة من الغشاء المذرقي، يبدو أنّ الحديبة التناسليّة تتشكّل في ناحية الحاجز البولي المستقيمي. ولذا يتوضع لهذا السبب جزء من الغشاء المذرقي رأسياً بالنسبة للحديبة التناسلية، وعندما يتمزّق هذا الغشاء، فإنّ مخرج الجيب البولي التناسلي يتحرك ليتوضع على الوجه الرّأسي للقضيب (الشكل 35.14ج مع أنّ المبال الفوقانــي يمكن أن يحدث كعيب منعزل لكن غالباً ما يترافق مع إكشاف المثانة.

يعدُّ المبال الفوقانــي في إكشاف المثانة (انقلابها للخارج) **exstrophy of the bladder** ملمحاً ثابتاً فيها وتكون مخاطية المثانة مقلوبة (مكشوفة) للخارج. (الشكلان 16.14آ و35.14ج) يتشكل في الحالة السوية جدار البطن أمام المثانة من الأدم المتوسط التّلَمي البدائي،







الشكل 35.14: آ. مبال تحتانـــي يُظْهر المواضع المختلفة لفتحات الإحليل الشاذة **ب**. مريض بمبال تحتاني، الإحليل مفتوح على السطح البطنانـــي للقضيب. ج. مبال فوقانـــي مترافق مع إكشاف المثانة. مخاطية المثانة مكشوفة للخارج.

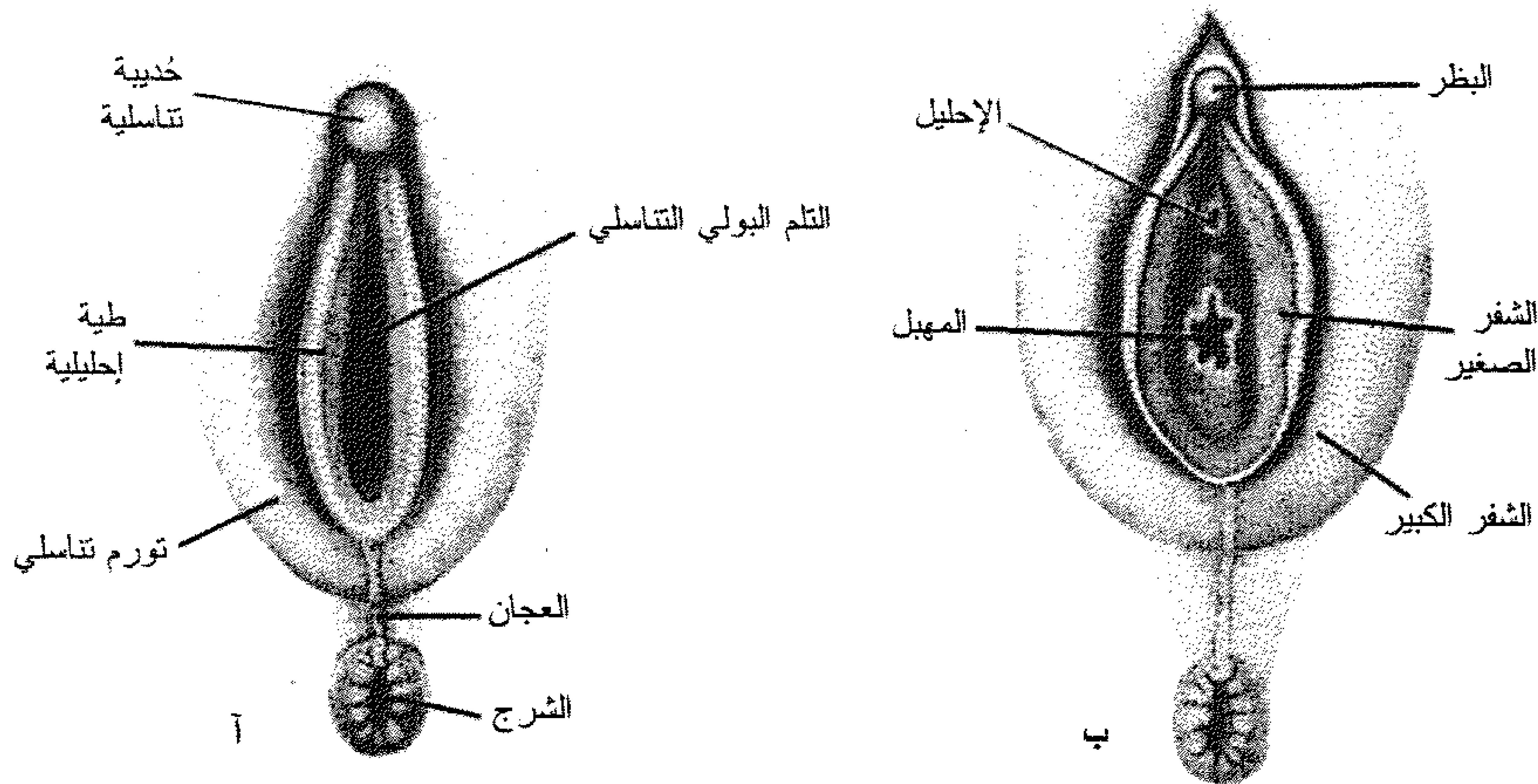
الذي يهاجر حول الغشاء المذرقي. وعندما لا تحدث هذه الهجرة، فإنّ تمزق الغشاء المذرقي يمتد رأسياً، محدثاً إكشاف المثانة.

صغَر القضيب Micropenis يحدث عندما لايوجد تنبيه إندروجينـــي كاف لنمو الأعضاء التّناسلية الظاهرة وعادة ما ينجم صغر القضيب عن قصور الغدد التناسلية الأوّلي أو

عن خلل وظيفي نخامي أو وطائي. وبالتعريف يكون القضيب أقصر بمقدار 2.5 انحراف معياري عن الطول الوسطي للقضيب عندما يقاس طوله على السّطح الظهري من العانة إلى ذروة القضيب الممدود تحت الشّد. يمكن أن يحدث **القضيب المنشعب أو المشقوق Bifid penis** أو **ازدواج القضيب double penis** إذا ما انشطرت الحديبة التناسلية.

الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الأنثى External Genitalia in the female

تُنبّه الاستروجينات نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة عند الأنثى إذ تتطاول الحُديبة التناسلية بمقدار بسيط وتُشكّل **البَظْر clitoris** (الشكلان 34.14ب، 36.14آ) ولا تلتحم الطيّات الإحليلية، كما في الذكر، بل تتنامى لتشكل **الشفرين الصغيرين labia minora**. تتضخم التورمات التناسلية وتشكّل الشفرين الكبيرين. يكون التَلَم البولي التناسلي مفتوحاً ويشكّل **الدّهليز vestibule** (الشكلان 34.14ج و36.14ب) ومع أنّ الحديبة التناسلية لا تتطاول كثيراً عند الإناث، فهي أكبر ممّا هي عليه عند الذّكور خلال المراحل الباكرة من النّماء (الشكل 34.14آ وب). وفي الحقيقة إنّ استخدام طول الحديبة كمعيار عندما يراقب بالتصوير بالصّدى قد أدّى لنتائج خاطئة في تحديد جنس الجنين خلال الشهرين الثالث والرابع من الحمل.



الشكل 36.14: نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة عند أنثى (5) شهور (آ) وعند وليدة (حديث ولادة) (**ب**).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

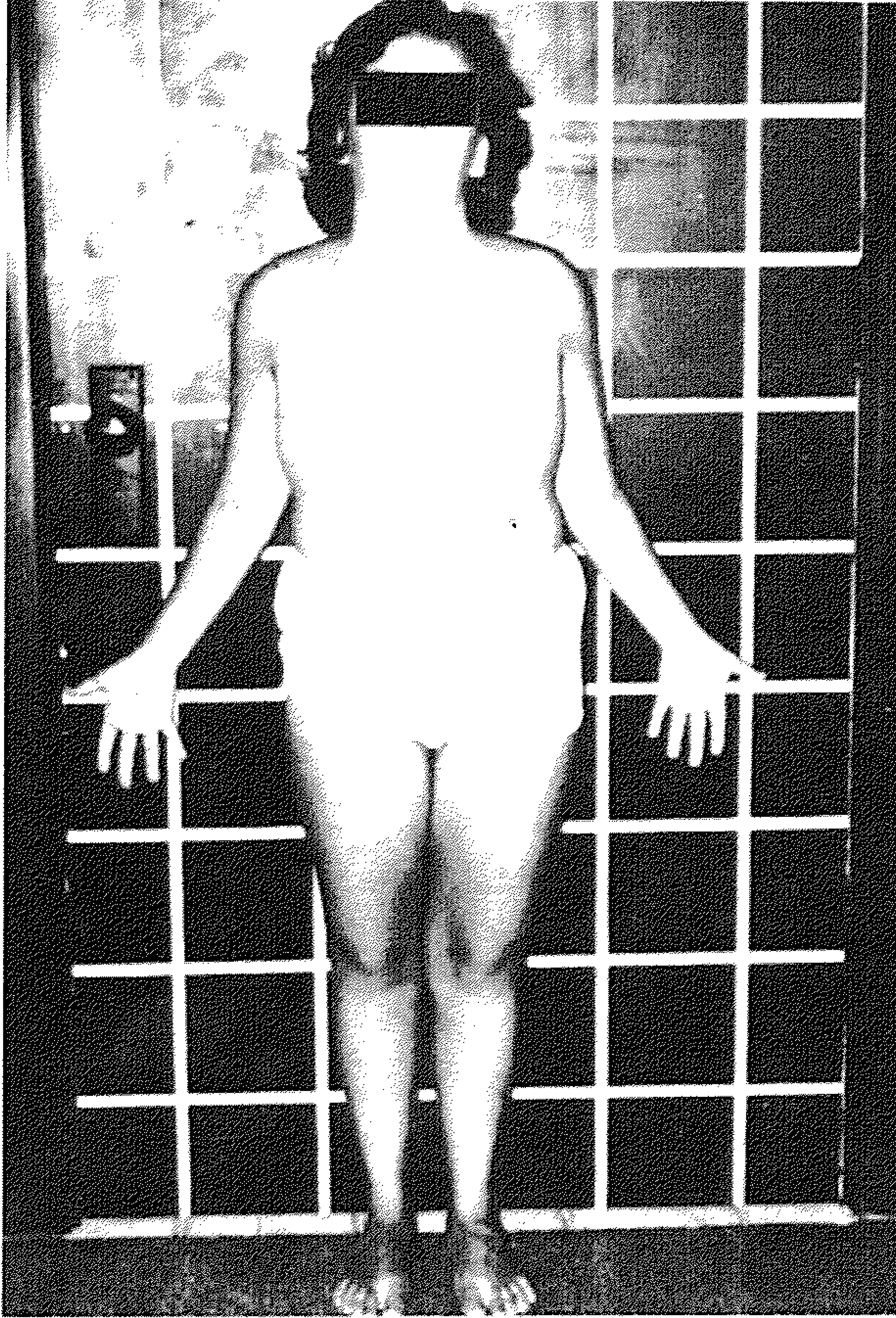
عيوب في التمايز الجنسي Defects in sex Differentiation

متلازمة كلاينفلتر: لها النّمط النّووي 47,XXY أو أنواع أخرى مثال XXXY وهي الشذوذ الكبير الأشيع في التمايز الجنسي، تحدث بمعدّل 500/1 من الذكور. يتظاهر المرض بالعقم، والتثدي، وبدرجات مختلفة من اعتلال النضج الجنسي، وفي بعض حالات تحت التَدْرَجة (androgenization)، يكون عدم انفصال النَديدين XX هو العامل المُسبِّب الأشيع.

تغيب الخلايا البيضية في خلل تكوّن **الغدة التناسلية gonadal dysgenesis** وتبدو المبايض كغدد تناسلية تَلَميَّة. ويكون الأشخاص المصابون من الناحية النّمطية الظاهرية إناثاً لكن يمكن أن تكون لديهم ضروب مختلفة من المتممّات الصبغية بما في ذلك XY. **خلل تكوّن الغدد التناسلية الأنثوية** XY (**متلازمة سوير**) XY female gonadal dysgenesis (swyer syndrome). ينجم عن طفرات نُقطيّة أو خَبْنات deletion في الجين SRY هنا يظهر المصابون كإناث سويّات (طبيعيات) لكن لا يطمثن ولا تتنامى لديهن الميزات الجنسية الثانوية عند البلوغ. لدى المصابين **بمتلازمة تيرنر Turner syndrome** أيضاً خلل في التكون الغدد التناسلية ولديهم النّمط النووي 45,X وقامة قصيرة، وقوس حنكية عالية ورقبة وَتْراء (مجنحة) وصدر درعي الشكل وشذوذات قلبية وكلوية وتكون حلمة الثدي مقلوبة (الشكل 37.14) ويكون غياب الخلايا البيضية في حالات 45,X بسبب زيادة خسارة الخلية البيضية وليس بسبب شذوذات الخلية الجنسية. ولما كان النماء الجنسي للذكور والإناث يبدأ بطريقة متماثلة لذا ليس مدهشاً حدوث شذوذات في التمايز وتحديد الجنس. ففي بعض الحالات تؤدي هذه الشذوذات لوجود أشخاص لديهم ميزات من كلا الجنسين وهو ما يعرف **بالخُنثى hermaphrodites**. تمتلك الخُنْثى الحقيقة نسيجاً مبيضياً وخصوياً وعادةً ما يكونان متحدين على شكل خصى مَبيضيَّة ovotestes. يكون النّمط النووي في 70% من الحالات هو 46,XX ويوجد عادة رحم. أما الأعضاء التناسلية الظاهرة فتكون ملتبسة أو أنثوية غالبة. ويُربـــى معظم هؤلاء الأشخاص على أنّهن إناث.

يكون جنس النّمط الجينـــي في **الخنوثة الكاذبة pseudohermaphrodites** مُقنَّعاً بمظهر نمط ظاهري يشابه إلى حد بعيد الجنس الآخر. وعندما يكون لديها خصى تدعى خنثى كاذبة

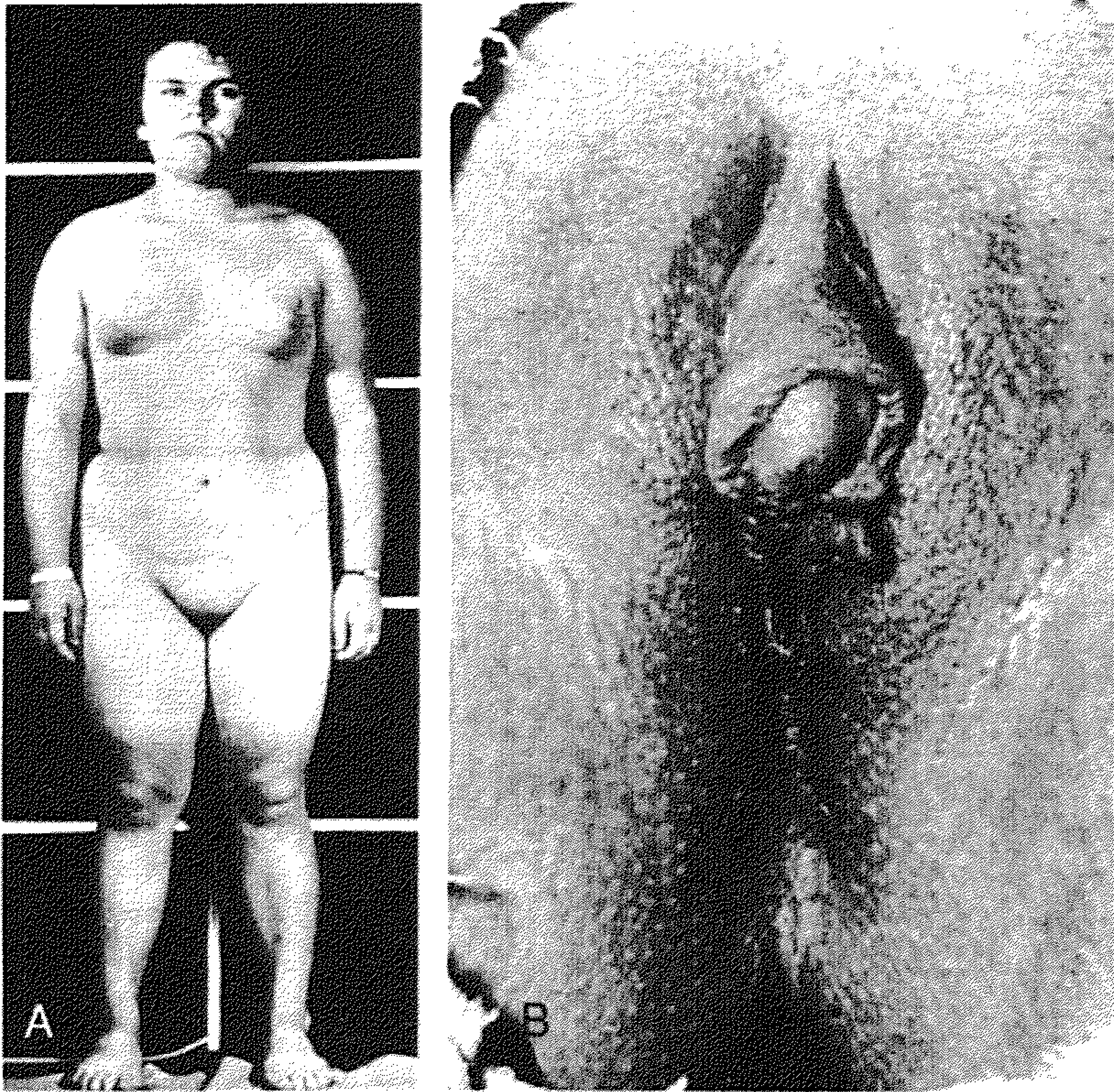
ذكرية، وعندما يوجد مبيض تُسمَّى خنثى كاذبة أنثوية.



الشكل 37.14: مريضة بمتلازمة تيرنر، والتـــي تتميز بالمتمّم الصبغي 45.x. لاحظ غياب النضج الجنسي، والملامح النمطية الأخرى، رقبة مجنحة، صدر عريض مع حلمات بعيدة جداً عن بعضها، وقامة قصيرة.

الخنوثة الكاذبة الأنثوية female pseudohermaphroditism والسبب الأشيع في حدوثها هو وجود فرط التنسج الكظري الخلقي (المتلازمة الكظرية التناسلية) congenital adrenal hyperplasia (adrenogenital syndrome). تؤدي الشذوذات الكيميائية الحيوية (بيوكيميائية) في الغدد الكظرية إلى تناقص إنتاج الهرمون الستيرويدي وازدياد إنتاج هرمون قشرة الكظر (ACTH). يُثبَّط في معظم الحالات 21 هيدروكسي وبذلك لا يُحوَّل - 17 هيدروكسي بروجستيرون (17-OHP) إلى 11- دي أوكسي كورتيزول فتزداد مستويات

ACTH استجابة لعيب في إنتاج الكورتيزول ممّا يؤدي إلى توفر كميات فائضة من 17-OHP ولذا نجد نتاجاً غزيراً من الأندروجينات. وهنا يمتلك المرضى المتممّات الصبغية 46,XX والنوى الإيجابية الكروماتين، والمبايض ولكن الإنتاج الغزير من الأندروجينات يذكّر (من الذكر) الأعضاء التناسلية الظاهرة. ويتباين هذا التذكير من كبر البظر إلى أعضاء تناسلية ظاهرة ذكرية (الشكل 38.14) وكثيراً ما توجد ضخامة بظرية (تضخم البظر) والتحام جزئي للشفرين الكبيرين، مما يعطي مظهر الصفن، وجيب بولي تناسلي صغير مستدىم.

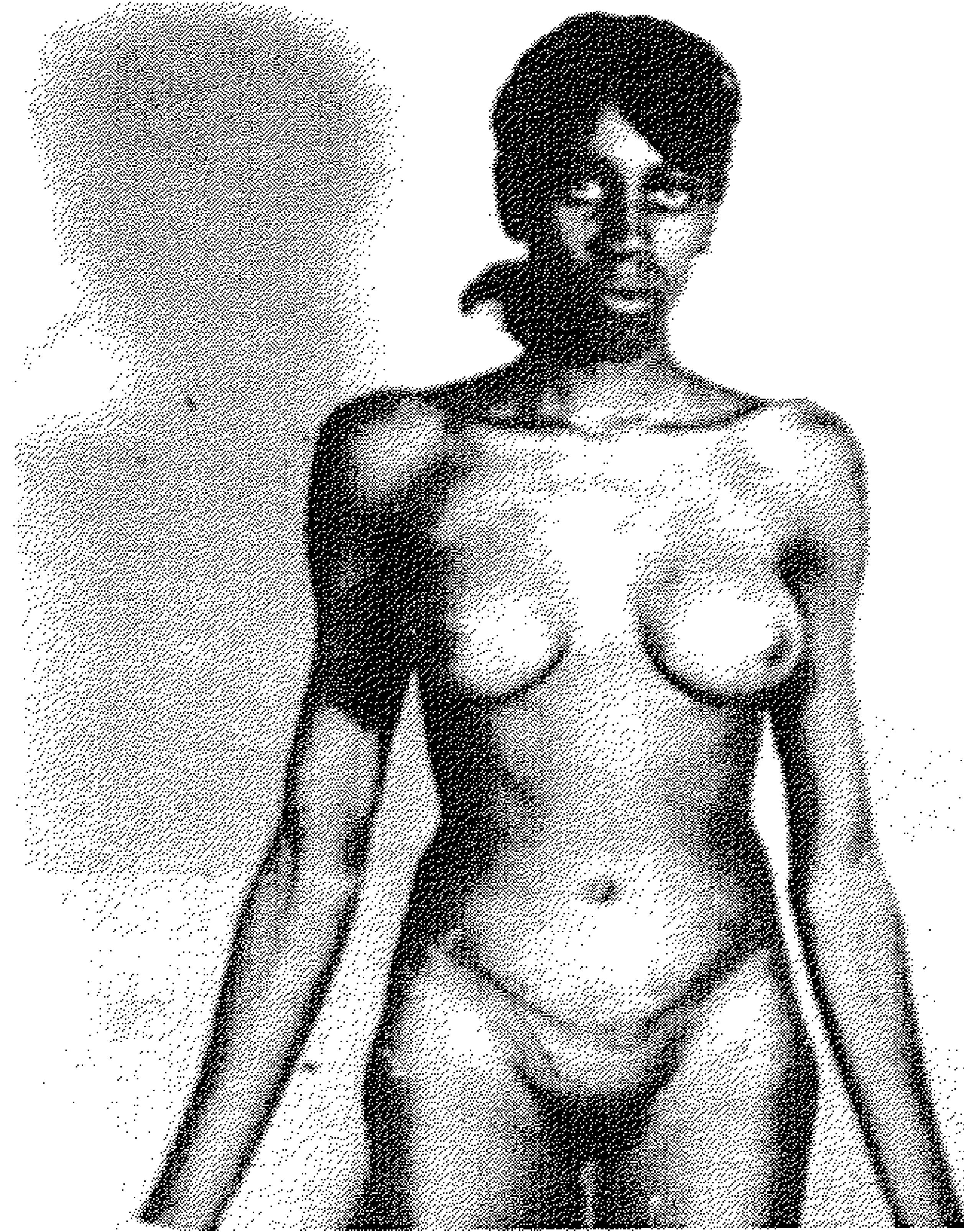


الشكل 38.14: آ. مريضة مصابة بخنوثة كاذبة أنثوية ناجمة عن فرط تَنسُّج كظري خلقي (المتلازمة الكظرية التناسلية) ب. تُبدي الأعضاء التناسلية الظاهرة التحام الشفرين الكبيرين وضخامة البظر.

خنوثة كاذبة ذكرية Male pseudohermaphrodites يكون المتمّم الصبغي عندهم 46,XY وتكون خلاياهم عادة سلبية الكروماتين. وتناقص إنتاج الهرمونات الأندروجينية

وتكون MIS مسؤولة عن هذه الحالة. وتتباين الميزات الجنسية الظاهرة والباطنة كثيراً بحسب درجة تنامي الأعضاء التناسلية الظاهرة ووجود مشتقات من مجاورة الكلوة الموسّطة.

متلازمة عدم التحسس للأندروجين (سابقاً الإستئناث الخصوي) Androgen (insensitivity syndrome Formerly testicular feminization) تحدث عند مرضى لديهم المتمم الصبغي 46.xy لكن مظهرهم الخارجي مظهر أنثى طبيعية (الشكل 39.14) ينجم هذا الاضطراب عن نقص مستقبلات الأندروجين أو فشل النسج في الاستجابة لمعقدات المستقبل - داي هيدرو تستوستيرون. ولذا تكون الأندروجينات المفرزة من الخصى غير فعّالة في تحريض تمايز الأعضاء التناسلية الظاهرة. ولما كان هؤلاء المرضى لديهم خصى ويمتلكون NIS فإن الجهاز المجاور للكلوة الوسطى يكون مُثبَّطاً والأنابيب الرحمية والرحم غائبة. والمهبل قصير ومغلق وكثيراً ما توجد الخصيتان في الناحية الأُربية أو الشفرية لكن لايحدث تَكَوُّن النطاف، وأكثر من ذلك توجد زيادة في خطر تشكّل الأورام في هذه البنـــى، وتتطور عند 33% من هؤلاء الأشخاص تتطور خباثات قبل سن (50) سنة. هذه المتلازمة هي اضطراب مُتَنحٍّ يرتبط بالصبغي X ويحدث في 20.000/1 ولادة حية.



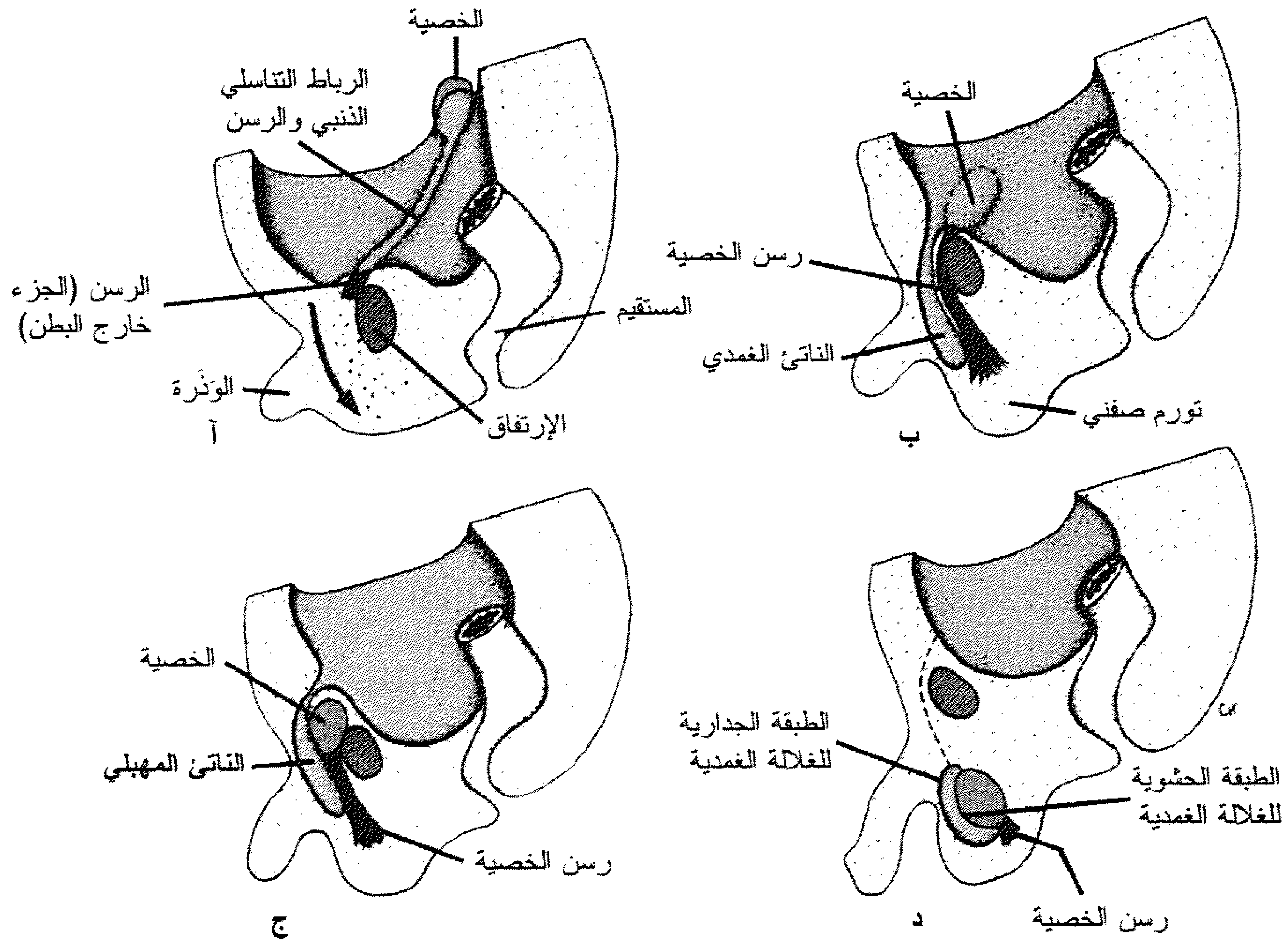
الشكل 39.14: مريضة مصابة بمتلازمة عدم التحسس للأندروجين، والتـــي تتميز بالمتمّم الصبغي 46,XY.

نزول الخصية DESCENT OF THE TESTES

يربط المسراق البولي التناسلي مع نهاية الشهر الثانـــي، الخصية والكلوة الموسّطة إلى الجدار البطنـــي الخلفي (الشكل3.14آ) ومع تنكّس الكلوة الموسّطة، يعمل هذا الارتباط كمساريق للغدة التناسلية (الشكل 28.14ب). يصبح رباطياً في الناحية الذّنبية ويعرف باسم **الرّباط التناسلي الذّنبـــي** (الشكل 40.14آ) وكذلك يمتد من القطب الذّنبـــي للخصية تكثّفٌ من اللّحمة المتوسّطة غنـــي بالمطارس matrix خارج الخلوية، هو **الرّسن gubernaculum** (الشكل 40.14) قبل نزول الخصية، ينتهي هذا الشريط من اللّحمة المتوسّطة في النّاحية الأربية بين العضلات البطنية المائلة الباطنة والظاهرة المتمايزة. وعندما تبدأ الخصية بالنـــزول باتجاه الحلقة الأربية فيما بعد، فإنّ جزءاً خارج البطن من الرّسن يتشكّل وينمو من النّاحية الأربيّة باتجاه التورمات الصّفنيّة. يصبح هذا الجزء خارج البطن على تماس مع أرضيّة الصّفن عندما تمرّ الخصية عبر القناة الأربية، (كذلك يتشكّل الرسّن عند الإناث، لكن في الحالات الطبيعية يبقى على شكل رديمي).

إن العوامل التـــي تتحكم في نزول الخصية ليست واضحة على نحو كامل. يبدو أنّ انتبات الجزء خارج البطن من الرَّسن يُسبّب الهجرة داخل البطن، ويبدو أنّ ازدياد الضغط داخل البطن بسبب نمو الأعضاء يُسبِّب المرور عبر القناة الأربية، ويبدو أنّ تَنكّس الجزء خارج البطن من الرّسن يُتمِّم حركة الخصيتين إلى ضمن الصَّفن. تصل الخصية في الحالة الطبيعية إلى القناة الأربية في حوالي الأسبوع 12 من الحمل، ثمّ تهاجر عبر القناة الأربية في الأسبوع 28 وتصل إلى الصفن في الأسبوع 33 (الشكل 40.14). تتأثر هذه العملية بالهرمونات، بما في ذلك الأندروجينات وMIS. تبقى التروية الدموية للخصية من الأبهر أثناء النـــزول، وتمتد الأوعية الخصوية من منشئها القَطَنـــي إلى الخصية في الصّفن.

وعلى نحوٍ مستقل عن نزول الخصية، يُشكّل صفاق الجوف البطنـــي اندلاقاً (بروزاً للخارج) على جانبـــي الخط الناصف إلى ضمن الجدار البطنـــي البطنانـــي. يتبع هذا الاندلاق أي **الناتئ الغمدي processus vaginalis** مسير رسن الخصية إلى ضمن التورمات الصّفنيّة (الشكل 40.14ب)، ومن ثمّ يندلق الناتئ الغمدي، مترافقاً بالطبقات العضلية واللّفافية من جدار الجسم، إلى ضمن التورّم الصّفنـــي فيشكّل القناة الأربية **inguinal canal** (الشكل 41.14).

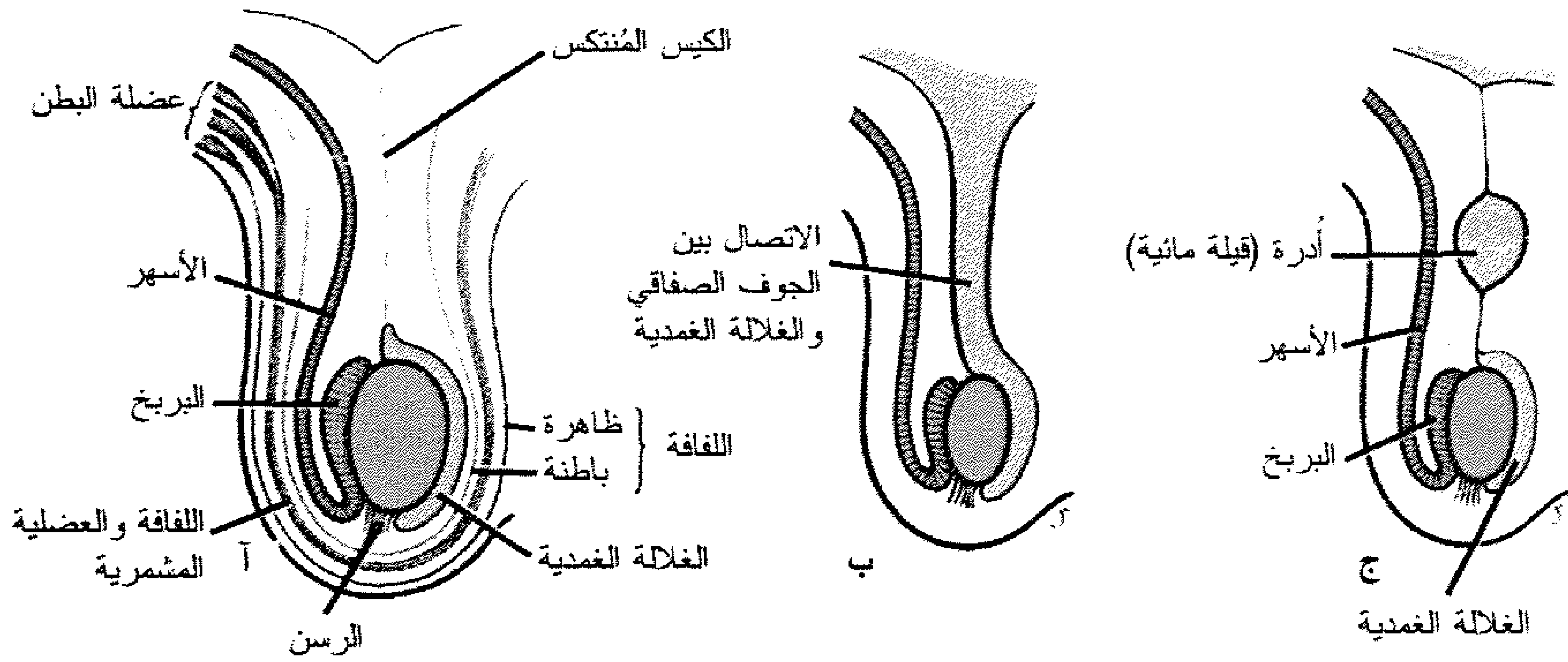




الشكل 40.14: نزول الخصى آ. أثناء الشهر الثاني. **ب.** في منتصف الشهر الثالث - الصّفاق المبطّن للجوف العام يندلق (يبرز للخارج) ضمن التورم الصّفني، حيث يشكّل هنا الناتئ الغمدي (الغلالة الغمدية) ج. في الشهر السابع. **د.** بعد فترة قصيرة من الولادة. **هـ.** صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر يظهر الغدة التناسلية البدائية (G) قناة الكلوة الموسّطة (رؤوس الأسهم), والرّسن (الأسهم).

تنـــزل الخصية عبر الحلقة الأربية ومن فوق حافة فرع العظم العانـــي لتوجد في الصّفن عند الولادة. وتتغطى الخصية عندئذ بطيّة منعكسة من الناتئ الغمدي (الشكل 40.14د). إن الطبقة الصَّفاقية المُغطية للخصية هي **الطبقة الحشوية من الغلالة الغمدية**، بينما تُشكّل بقيّة الكيس الصّفاقي **الطبقة الجدارية من الغلالة الغمدية** (الشكل40.14 د). وتمحّي القناة الضيقة الواصلة بين لمعة الناتئ الغمدي والجوف الصّفاقي عند الولادة أو بعد فترة قصيرة منها.

إضافة إلى كون الخصية مُغَطّاة بالطبقات الصّفاقية المشتقة من الناتئ الغمدي، تصبح مُغَمَّدة بطبقات مشتّقة من الجدار البطنـــي الأمامي الذي تمر خلاله، وهكذا تشكّل **اللَفافةُ** المستعرضة اللّفافةَ المنويةَ الباطنةَ، وتعطي العضلةُ البطنيةُ الباطنةُ المائلةُ المنشأ للّفافة والعضلة المشمريّة، وتشكّل العضلةُ البطنيةُ الظاهرةُ المائلة **اللفافة المنوية الظاهرة** (الشكل 41.14آ). أما العضلة البطنية المستعرضة فلا تشارك بأي طبقة، إذ إنّها تتقوّس فوق هذه النّاحية ولا تُغطّي ممر الهجرة.



الشكل 41.14: آ. الخصية، والبربخ، والقنوات الدّافقة، وطبقات مختلفة من جدار البطن التـــي تحيط بالخصية في الصّفن. **ب**. الناتئ الغمدي على اتصال مفتوح مع الجوف الصّفاقي، تنزل في مثل هذه الحالة، أجزاء من العرى المعوية غالباً باتجاه الصّفن وأحياناً إلى داخله، مُسببة الفتق الأربـــي. ج. أدرة (قيلة مائية).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الفتوق واختفاء الخصية Hernias and cryptorchism

ينغلق الاتصال في الحالة الطبيعية بين جوف البطن والناتئ الغمدي في الكيس الصّفنـــي خلال السنة الأولى بعد الولادة (الشكل 40.14د). إذا مابقي هذا الممر مفتوحاً، يمكن لعرى

معوية أن تنزل إلى ضمن الصّفن محدثة بذلك **الفتق الأربـــي الخلقي** (الشكل 41.14ب). وأحياناً يكون امّحاء هذا الممر غير منتظم، ممَّا يترك كيسات صغيرة على طول مساره، ويمكن لهذه الكيسات فيما بعد أن تفرز سائلاً، مشكّلة **أُدْرَة الخصية و/ أو الحبل المنوي** (الشكل 41.14ج).

تكون الخصيتان في الصفن قبل الولادة عند 97% من الولْدان الذكور. ويُتَمّم النزول في معظم البقيّة الباقية، خلال الأشهر الثلاثة الأولى بعد الولادة. وعلى أيّ حال تفشل خصية أو خصيتان في النزول عند أقل من 1% من الرُّضّع، وتدعى الحالة **اختفاء الخصية**، ويمكن أن تنجم عن نقص إنتاج الأندروجين (تستوستيرون). تفشل الخُصية غير النازلة (المختفية) في إنتاج نُطاف ناضجة، وتتصاحب الحالة في 3-5% من الحالات مع شذوذات كلوية.

نزول المبيضين DESCENT OF THE OVARIES

إنّ نزول الغدد التناسلية أقل بكثير عند الإناث ممّا هو عليه عند الذكور، ويتوضع المبيضان في النهاية تحت حافة الحوض الحقيقي مباشرة، يُشكّل الرّباطُ التناسلي الرأسي **الرباطَ المعلّقَ للمبيض suspensory ligament**، بينما يُشكّل الرباط التناسلي الذّنبـــي **الرباطَ المخصوص للمبيض والرباط المدوّر للرّحم** (الشكل 24.14) ويمتد الأخير إلى ضمن الشفر الكبير.

ملخّص Summary

يتنامى كلّ من الجهاز البولي والجهاز التناسلي من نسيج أديمي متوسّط وتتنامى ثلاثة أجهزة بولية في متوالية زمنية من القطع الرأسية إلى الذّنبية:

سليفة الكلوة، التـــي تتشكل في الناحية الرقبية، هي بنية أثاريّة.

أما **الكلوة الموسَّطة** التـــي تتشكل في النّاحيتين الصدرية والقطنية فكبيرة وتتميز بالوحدات المُفرغة (الكُليونات) وقناتها الجامعة الخاصة، أي قناة الكلوة الموسَّطة أو قناة وولف. يمكن أن تكون وظيفية لفترة قصيرة عند الإنسان، لكن يختفي معظم هذا الجهاز. وتُشكّل القنوات والنبيبات من الكلوة الموسّطة مجرى للمنـــي من الخصية إلى الإحليل. أما عند الأنثى فتتقهقر هذه القنوات وتتنكس.

الكلية التّالية أو الكلية الدائمة، تتنامى من مصدرين. فهي تُشكّل نُبيباها أو كليوناها المفرغة الخاصة بها مثل بقية الأجهزة، لكن تنشأ جملتها الجامعة من **البرعم الحالبــي**، وهو انتبات من قناة الكلوة الموسّطة. ينشأ من هذا البرعم الحالب والحويضة الكلوية والكؤيسات وكامل جملتها الجامعة (الشكل 5.14). ويعدّ الاتصال ما بين الجملة الجامعة وجملة النبيبات المفرغة أساسياً لنماء طبيعي (الشكل 6.14) WT1 التــي تعبّر عنها اللُّحمة المتوسطة، التــي تجعل هذا النسيج مؤهلاً للإستجابة لتحريض البرعم الحالبــي. يحدث التآثر مابين البرعم واللّحمة المتوسّطة من خلال إنتاج GDNF وHGF من اللّحمة المتوسّطة مع مستقبلاتهما للتيروزين كيناز RET وMET، على التوالي، المنتجة من الظهارة الحالبية. أما PAX2 وWNT4 التــي ينتجها البرعم الحالبــي وتُسبّب تظهرن اللّحمة المتوسطة للكلوة التالية تحضيراً لتمايز النبيب المفرغ (الشكل 7.14) يمكن أن يؤدي الانقسام الباكر للبرعم الحالبــي إلى كُلية مشطورة أو عَلاويّة مع حوالب منتبذة (الشكل 9.14) والتوضعات الشاذة للكلية، مثل الكلية الحوضية والكلية الحدوية أي مثل حدوة الحصان معروفة جيداً أيضاً (الشكل 11.14).

يتألف الجهاز التناسلي مما يلي: (آ) الغدد التناسلية أو الغدد الجنسية البدائية. و(ب) من القنوات التناسلية، و(ج) من الأعضاء التناسلية الظاهرة. تمرّ جميع هذه المركبات الثلاثة في **مرحلة محايدة**، وفيها يمكن أن تتنامى إمّا إلى ذكر أو أنثى. ينتج الجين SRY على الصبغي Y العامل المحدّد - للخصى وينظّم النماء الجنسي الذّكري. أما الجينات المتسلسلة من SRY فتشمل ***العامل المكوّن للستيرويد (SF1)*** و***SOX9*** التــي تُنبّه تمايز خلايا سيرتولي ولايديغ في الخصية، ويسبب التعبير في الجين SRY: (آ) نماء الحبال (الخصوية) اللبيّة، و(ب) تشكيل الغلالة البيضاء و(ج) إفشال نماء الحبال (المبيضية) القشرية. في حال غياب الجين SRY فإنّ الخافض SF1 مشاركة تعبير DAX1 مع التنظيم SF1، واستمرار تعبير WNT4 في الحافة الغديّة التناسلية يسبب تشكّل المبيضين مع (آ) حبال قشرية نمطية (ب) واختفاء الحبال (الخِصْويَّة) اللّبية و(ج) فشل نماء الغلالة البيضاء (الشكل 21.14). عندما تفشل الخلايا المنتشة البدئية في الوصول إلى المرحلة المحايدة، تبقى الغُدّة التناسلية محايدة (غير متمايزة) أو غائبة.

تتنامى جملة القنوات المحايدة والأعضاء التناسلية الظاهرة تحت تأثير الهرمونات، إذ ينبّه

التستوستيرون المفرز من خلايا لايديغ في الخصية نماء القنوات الكلوية الموسَّطة (البربخ، الأسهر) بينما يسبب **MIS** المنتج من خلايا سيرتولي في الخصية تقهقر القنوات المجاورة للكلية الوسطى (جملة القنوات الأنثوية) ويُنبِّه الـ **دي هيدروتستوستيرون** نماء الأعضاء التناسلية الظاهرة، والقضيب والصّفن والبروستاتة (الشكل 26.14). وتؤثر الإستروجينات على نماء الجملة المجاورة للكلوة الوسطى الأنثوية، وتشمل الأنبوب الرّحمي والرّحم وعنق الرّحم، والجزء العلوي من المهبل، وكذلك تُنبِّه تمايز الأعضاء التناسلية الظاهرة، وتشمل البظر والأشفار والجزء السفلي من المهبل (الشكل 26.14) إنَّ حدوث أخطاء في إنتاج الهرمونات الخصوية أو في التحسّس لها يؤدي إلى سيطرة الميزات الأنثوية تحت تأثير الإستروجينات الوالدية والمشيمية.

مشاكل للحل

1. *تتشكّل خلال نماء الجهاز البولي، ثلاثة أجهزة. ما هذه الأجزاء؟ وما الأجزاء التـــي تبقى عند الوليد؟*
2. *لم تكن الخصيتان موجودتان في الصفن عند الولادة عند رضيع ذكري، تمّ تحديد موقعها في جوف البطن فيما بعد، ما المصطلح الذي يُطلق على هذه الحالة، وهل يمكنك أن تشرح المنشأ الجنينـــي لهذا العيب ؟*
3. *قيل إنّ للأعضاء التناسلية الظاهرة الذكرية والأنثوية تنادُد ما هذا التنادد homology - وما أصوله الجنينية؟*
4. *طلبت المرأة الشابة الاستشارة والنصح بعد عدّة سنوات من محاولاتها لتصبح حاملاً، أظهر الفحص وجود رحم ذي قرنين. كيف لمثل هذا الشذوذ أن يحدث؟*

قراءات مقترحة

Behringer RR, Finegold MJ, Cate RL: Müllerian-inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 79:415, 1994.

Griffin JE, Wilson JD: Disorders of sexual differentiation. *In* Walsh PC, et al (eds): *Campbell's Urology.* Philadelphia, WB Saunders, 1986.

Haqq CM, et al.: Molecular basis of mammalian sexual determination: activation of mullerian inhibiting substance gene expression by SRY. *Science* 266:1494, 1994.

McElreavey K, et al.: A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. *Proc Natl Acad Sci* 90:3368, 1993.

Mesrobian HGJ, Rushton HG, Bulas D: Unilateral renal agenesis may result from in utero regression of multicystic dysplasia. *J Urol* 150:793, 1993.

Mittwoch U: Sex determination and sex reversal: genotype, phenotype, dogma and semantics. *Hum Genet* 89:467, 1992.

O'Rahilly R: The development of the vagina in the human. *In* Blandau RJ, Bergsma D (eds): *Morphogenesis and Malformation of the Genital Systems.* New York, Alan R Liss, 1977:123.

Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ: Hypospadias trends in two US surveillance systems, Pediatrics 100:831, 1997.

Persuad TVN: Embryology of the female genital tract and gonads. *In* Copeland LJ, Jarrell J, McGregor J (eds): *Textbook of Gynecology.* Philadelphia, WB Saunders, 1992.

Saxen L, Sariola H, Lehtonen E: Sequential cell and tissue interactions governing organogenesis of the kidney. *Anat Embryol* 175:1, 1986.

Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM (eds): *Human Malformations and Related Anomalies,* vol 2. New York, Oxford University, 1993.

Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, Camerino G, Lovell-Badge R: Dax I antagonizes Sry action in mammalian sex determination, *Nature* 391:761, 1998.

Tilmann C, Capel B: Mesonephric cell migration induces testes cord formation and Sertoli cell differentiation in the mammalian gonad. *Dev* 126:2883, 1999.

Vaino S, Heikkila M, Kispert A, Chin N, McMahon AP: Female development in mammals is regulated by WNT4 signaling. *Nature* 397:405, 1999.

Van der Werff JFA, Nievelstein RAJ, Brands E, Linjsterburg AJM, Vermeij-Keers C: Normal development of the male anterior urethra. *Teratology* 61:172, 2000.

Vilain E, Jaubert F, Fellows M, McElreavey K: Pathology of 46,XY pure gonadal dysgenesis: absence of testes differentiation associated with mutations in the testes determining factor. *Differentiation* 52:151, 1993.

Wensing CJG, Colenbrander B: Normal and abnormal testicular descent. *Oxf Rev Reprod Biol* 130, 1986.

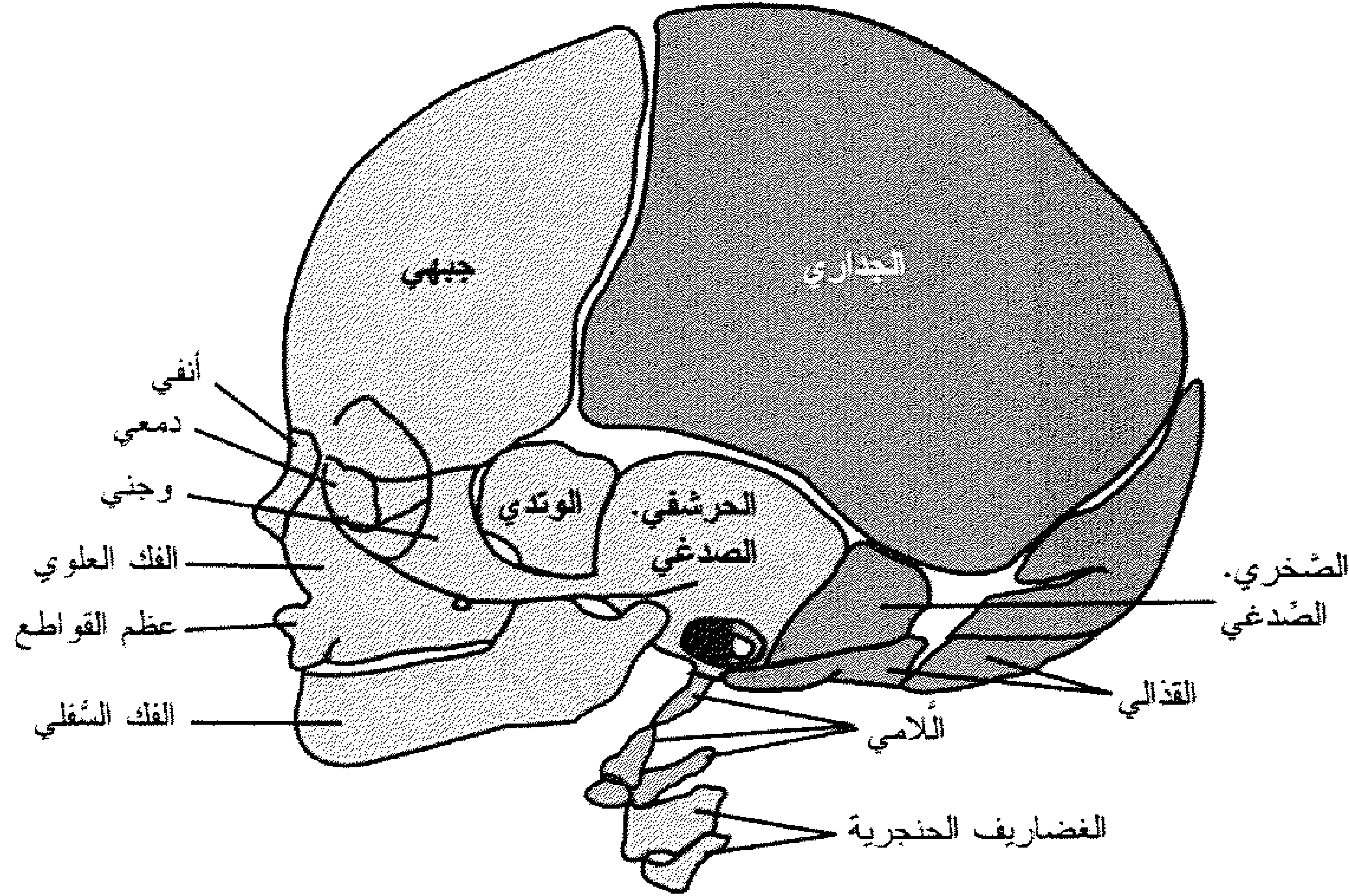
Woolf AS: Clinical impact and biological basis of renal malformations. *Seminars Nephrol* 15:361, 1995.

الفصــل الخامس عشر

الرّأس والعنق Head and Neck

تشتــق اللحمة المتوسطة المشكّلة لناحية الرأس من **الأديم المتوسط** للصفيحة الجانبية و**المجاورة للمحور**، ومن **العرف العصبــي** ومن مناطق متثخنة من الأديم الظّاهر تعرف باسم **اللوحاءات الأديمية الظاهرة ectodermal placodes** . يشكّل الأديـــم المتوسّط المجاور للمحور (**الجُسيدات والقطع الجسيدية somites & somitomeres**) أرضية صندوق الدّماغ وجزءاً صغيراً من الناحية القذاليــة (الشكل1.15) (انظر الفصل8) وجـــميعَ العضلات الإرداية للنّاحية القحفية الوجهية (انظر الفصل9) والأدمةَ والنسيجَ الضام فـــي الناحية الظهرانية للرأس. والسحايا المتوضعةَ ذنبياً نسبة للدّماغ المقدّم. ويشكّل الأديمُ المتوسّطُ للصفيحة الجانبيـــة الغضاريفَ الحنجرية (الطّرجهالي والحلقي) والنسيجَ الضام في هـــذه النّاحية. تنشأ خلايا العرف العصبـــي في الأديم الظاهر العصبـــي لنواحـــي الدماغ المقدّم، والدماغ المتوسّط والدماغ المؤخّر، وتهاجر بطنانياً إلى الأقواس البلعومية وحول الدّماغ المقدّم والقديح البصري إلى النّاحية الوجهيّة (الشكـــل2.15) ويشكّل في هذه المواضع

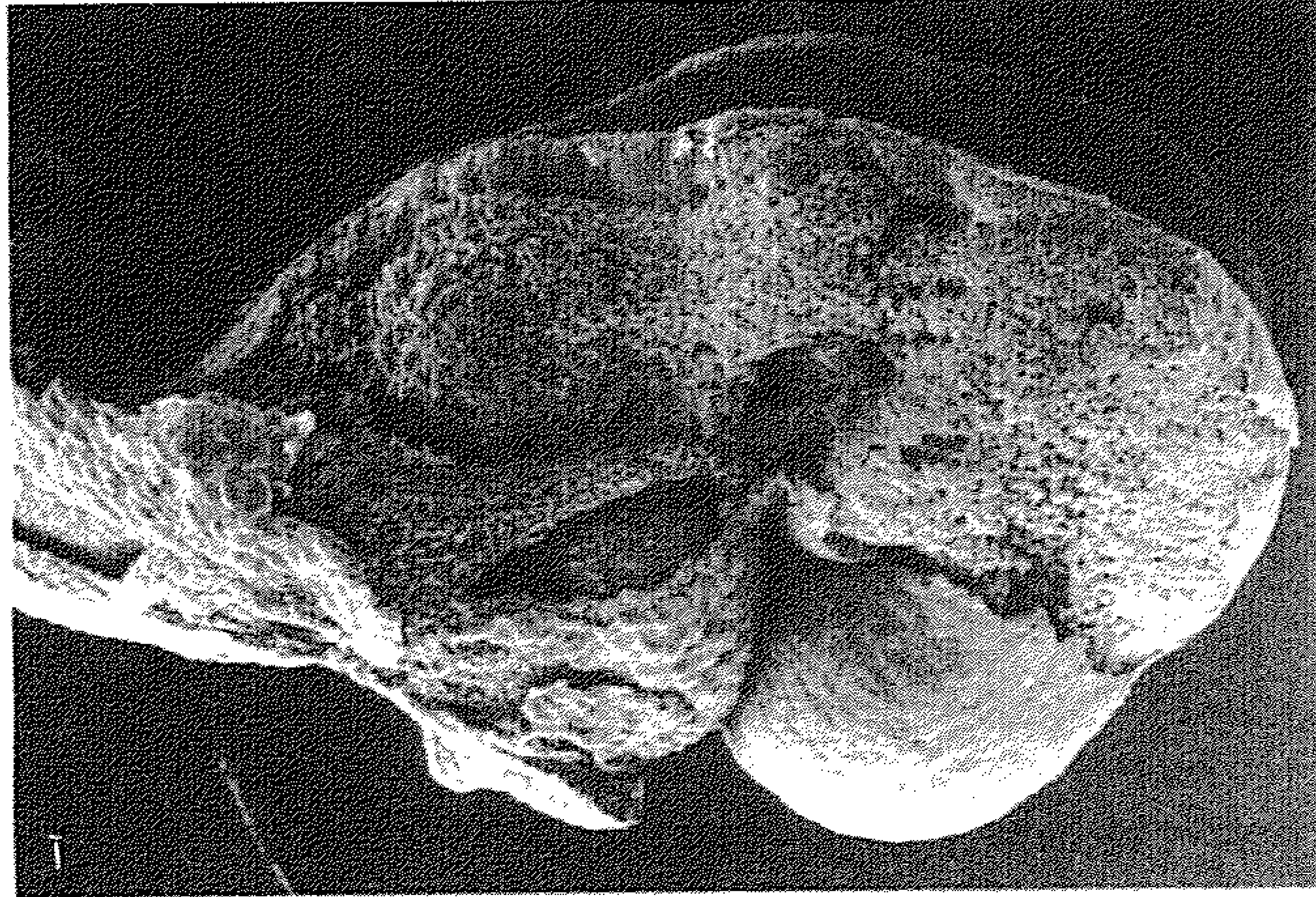
أوسطَ الوجه والبنـــى الهيكلية للقوس البلعومية (الشكل 1.15) وجميع النسج الأخرى في هذه النواحي، بما في ذلك الغضروف، والعظم والعاج والوتر والأدمة، والعنكبوتية والحنون والعَصَبونات الحسيّة والسَدَى الغديّة. تُشكّل الخلايا من اللوحاءات الأديمية الظاهرة مع العرف العصبـــي، عَصَبونات العقد الحسيّة القحفيّة الخامسة والسابعة والتاسعة والعاشرة.

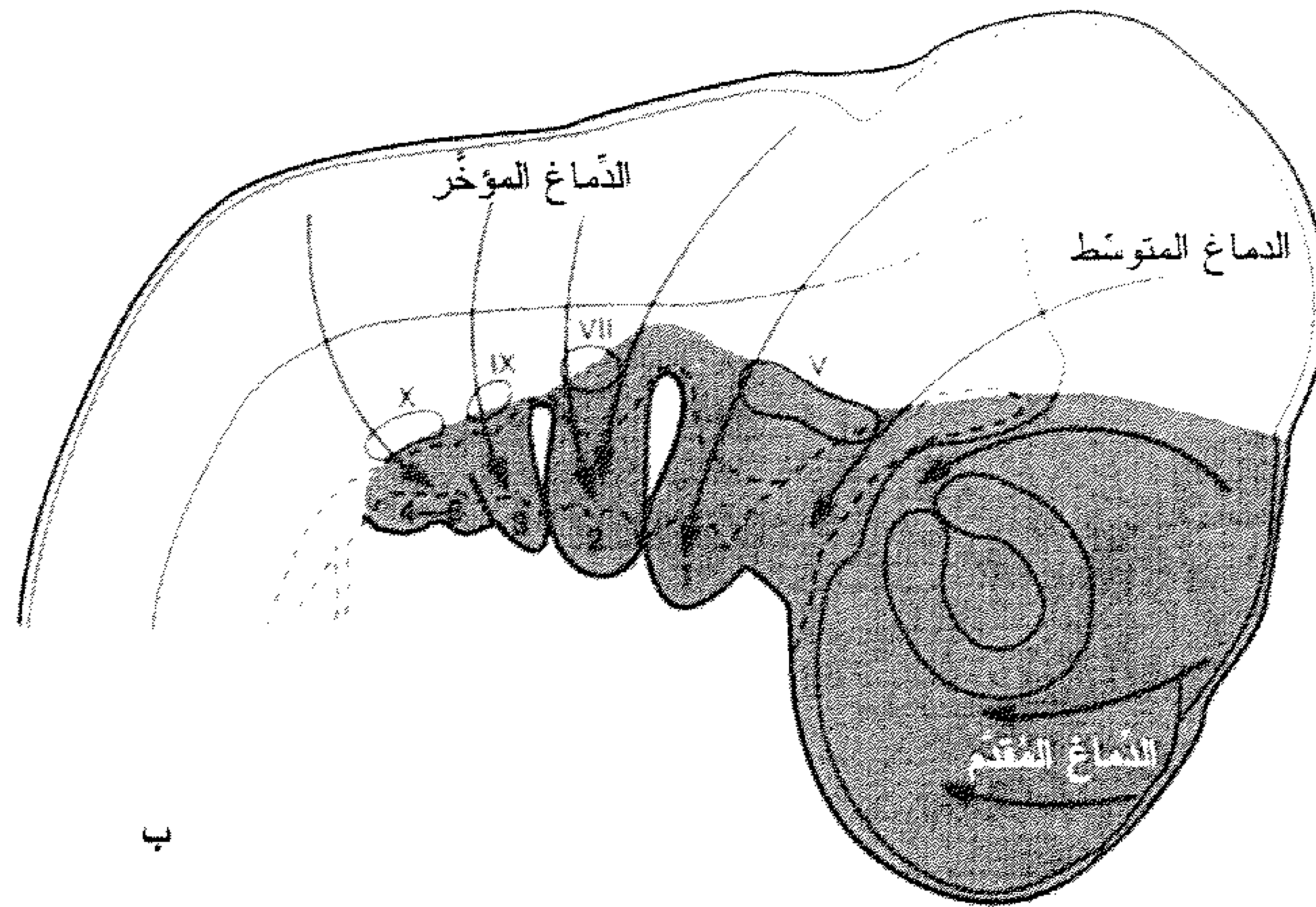


الشكل 1.15: البنـــى الهيكلية للرأس والوجه. تشتق اللحمة المتوسطة لهذه البنـــى من العرف العصبـــي (الأزرق) ومن الأدم المتوسط للصفيحة الجانبية (أصفر) والأدم المتوسط المجاور للمحور (الجسيدات والقطع الجسيدية) (الأحمر).

تَشكُّل **الأقواسُ البلعوميةُ** أو **الخيشومية pharyngeal** or **branchial arches** الملامحَ الأكثرَ نمطيّةً في نماء الرأس والعنق. تظهر هذه الأقواس في الأسبوعين الرابع والخامس من النماء وتشارك في إعطاء المظهر الخارجي المميّز للجنين (الجدول 1.15 والشكل 3.15). تتألف في البداية من قضبان من النسيج اللحمي المتوسط المفصولة عن بعضها بفلوح clefts عميقة تعرف باسم **الفلوح البلعومية** (**الخيشوميّة**) (الشكل 3.15ج, 6.15) وفي الوقت نفسه، يظهر مع نماء الأقواس والفلوح، عدد من الجيوب الخارجية، هي **الجيوب البلعومية pharyngeal pouches** على طول الجدران الجانبية للمعي البلعومي، وهو الجزء الأقصى قحفياً (رأسياً) من المعى الأمامي (الشكل 5.14 أنظر كذلك الشكل 6.15) تخترق الجيوب اللحمة المتوسّطة المحيطة ولكن لا تحدث اتصالاً مفتوحاً مع الفلوح الظاهرة (الشكل 6.15).

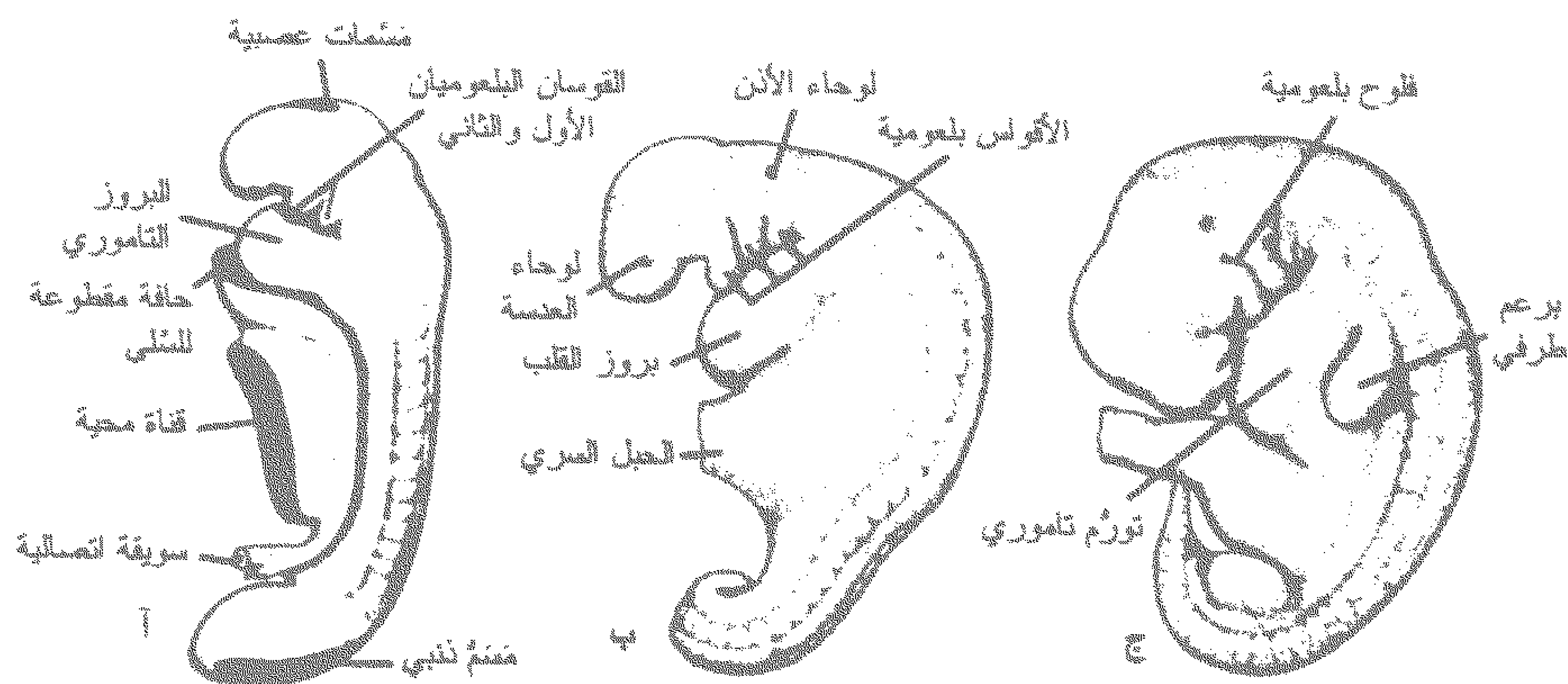
ومع أنّ نماء الأقواس البلعومية والفلوح والجيوب يشابه تشكّل الخياشيم في الأسماك والبرمائيات، إلا أنّ الخياشيم الحقيقية لا تتشكل مطلقاً في الجنين البشري. ولذلك استخدم مصطلح **البلعومي pharyngeal** (للأقواس. والفلوح والجيوب) عند الجنين البشري.





الشكل 2.15: آ. صورة مجهرية الكترونية تفريسية تُظهر هجرة خلايا العرف العصبي القحفي إلى الناحية الوجهية تحت الأدم الظاهر الذي استؤصل. **ب**. ممرّات هجرة خلايا العرف العصبي من نواحي الدماغ المقدّم والدماغ المتوسّط والدماغ المؤخّر إلى مواضعها النهائية (المناطق المظلّلة) في الأقواس البلعومية والوجه وتظهر كذلك نواحي الثخانات الأديمية الظاهرة (اللوحاءات) التي ستُساعد خلايا العرف في تشكيل العقد الحسيّة القحفية الخامسة (V) والسابعة VII والتاسعة IX والعاشرة X. كما تشاهد العقد الحسيّة القحفية.

لا تُشارك الأقواس البلعوميّة في تشكّل العنق فقط، بل تؤدي دوراً هاماً في تشكيل الوجه أيضاً. ففي نهاية الأسبوع الرابع يتشكّل مركز الوجه بالثغيرة stomodeum المحاطة بالزوج الأول من الأقواس البلعومية (الشكل 5.15) وعندما يكون عمر الجنين (42) أسبوعاً، يمكن تمييز خمس بروزات (شامخات) **لُحميَّة متوسّطة**، هي البروزات الفكية السفلية (القوس البلعومي الأوّل) ذنبيّاً نسبة للثغيرة stamodeum، والبروزات **الفكية العلوية** (الجزء الظهرانـــي من القوس البلعومي الأوّل) وحشي الثغيرة، والشامخة الجبهية الأنفية، وهي مرتفع مدوّر تقريباً رأسياً نسبة للثغيرة. يُتَمَّم نماء الوجه لاحقاً بَتشكُّل **الشامخات الأنفية** (الشكل 5.15) يعتمد تمايز البنـــى المشتقة من الجيوب القوسيّة في جميع الحالات، ويعتمد تمايز الفلوح والشامخات، على التآثرات الظهارية - اللُّحميّة المتوسّطة. في بعض الحالات، تكون العوامل الآمرة لهذه التآثرات مشابهة لتلك القائمة على نماء الطرف، وتشمل عامل النمو الأرومي الليفي (FGFs) للإنتبات والقنفذ الصوتـــي (SHH) وWNT5 لأجل تحديد الطراز.



الشكل 3.15: نماء الأقواس البلعومية آ. (25) يوماً ب. (28) يوماً ج. (5) أسابيع.

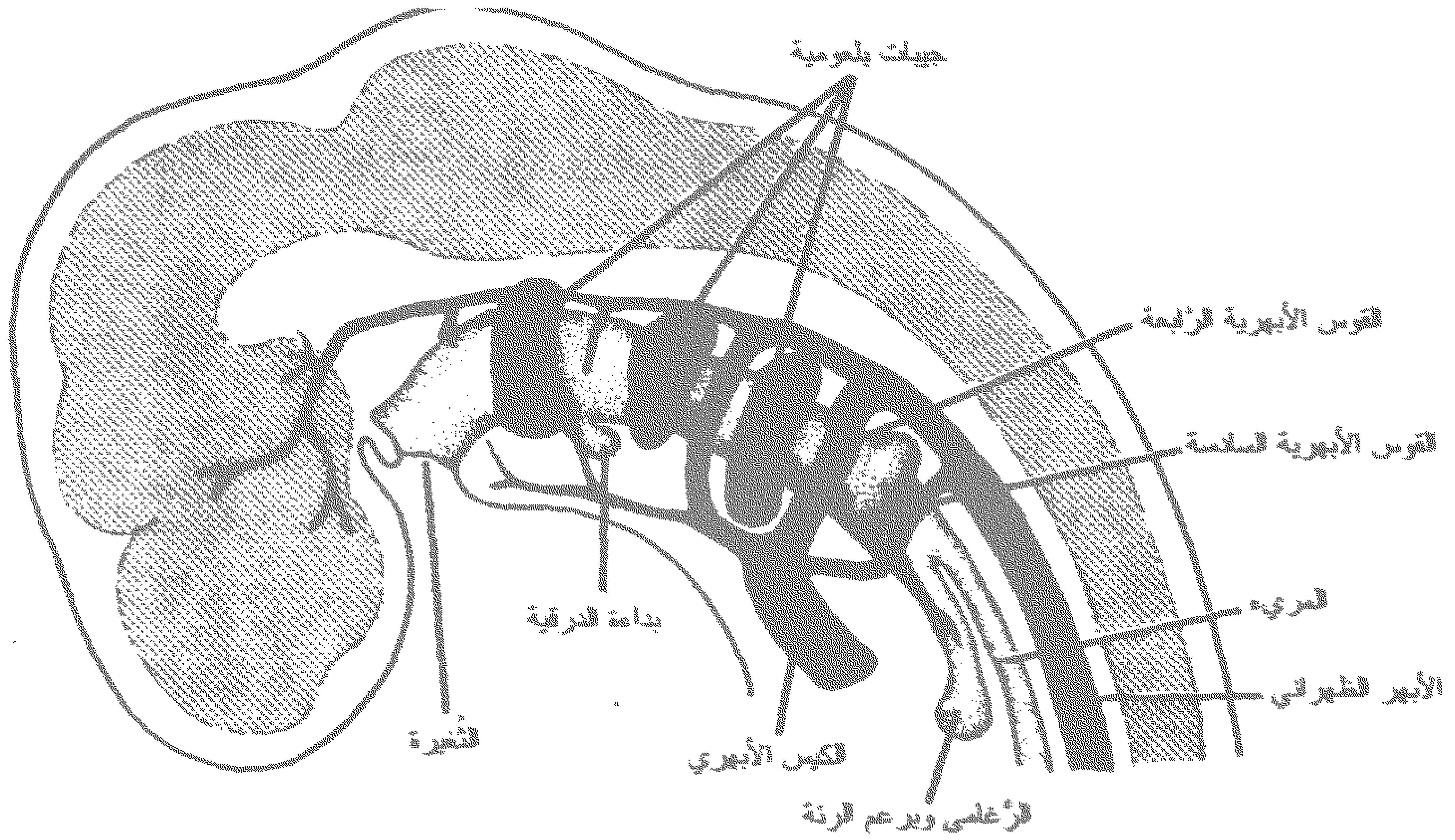
الأقواس البلعومية Pharyngeal Arches

يتألف كل قوس بلعومي من لبّ من نسيج لُحْمِي متوسّط مغطّى من الخارج بأديم ظاهر سطحي ومن الدّاخل بظهارة تنشأ من الأديم الباطن (الشكل 6.15). بالإضافة للُّحمة المتوسطة المشتقة من الأديم المتوسّط للصفيحة الجانبية والمجاورة للمحور، يتلقى لبّ القوس عدداً وافراً من **خلايا العرف العصبـــي**، التـــي تهاجر إلى الأقواس لتشارك في تكوين **المركّبات**

الجدول 1.15: مشتقات الأقواس البلعومية وتعصيبها

القوس البلعومي	العصب	العضلات	الهيكل
1. الفكي السفلي (النتوء الفكي العلوي والفكي السفلي)	V. مثلث التوائم: الفرعان الفكي العلوي والفكي السفلي	المضغ: (الصدغية, الماضغة) (الجناحية الوحشية والإنسية) الضرسية اللامية، البطن الأمامي لذات البطنين، الموتِّرة للحنك، الموتِّرة للطبلة	العظم مُقَدَّم الفك العلوي – الفك العلوي، الوجني – جزء من العظم الصدغي، غضروف ميكل، الفك السفلي، المطرقة، السندان الرباط الأمامي للمطرقة، الرباط الوتدي الفكي السفلي.
2. اللاّمي	VII. الوجهي	التعبيرات الوجهية (المبوِّقة، الأذنية، الجبهية، العضلة الجلدية للعنق، العضلة الدويرية الفموية، العضلة الدويرية العينية) البطن الخلفي لذات البطنين، الإبرية اللامية، الركابية.	الركابيان، الناتئ الإبري، الرباط الإبري اللامي، القرن الصغير والجزء العلوي من جسم العظم اللاّمي.
3	IX. اللساني البلعومي	الإبرية البلعومية	القرن الكبير والجزء السفلي من جسم العظم اللامي
6-4	X. المبهم، الفرع الحنجري العلوي (العصب إلى القوس الرابع) الفرع الحنجري الراجع (العصب إلى القوس السادسة)	الحلقية الدرقية: الرافعة للحنك مقبضات البلعوم العضلات الداخلية للحنجرة	الغضاريف الحنجرية (الدرقي، الحلقي، الطرجهالي، القريني، الإسفيني)

الهيكلية للوجه. يعطي الأديم المتوسط الأصلي للأقواس المنشأ لعضلات الوجه والعنق. وهكذا يتميز كل قوس بلعومي بمركباته العضلية الخاصّة. تمتلك المكوّنات العضلية لكل **قوس عصباً** قحفياً خاصاً بها، وحيثما تهاجر الخلايا العضلية تحمل معها **المكوِّن العصبي** الخاص بها (الشكلان 6.15 و7.15) إضافة لذلك، لكل قوس **مُركّب شرياني** خاص به (الشكل 4.15 و6.15). (مشتقات الأقواس البلعومية وتعصيبها مُلخَّصة في الجدول 1.15).



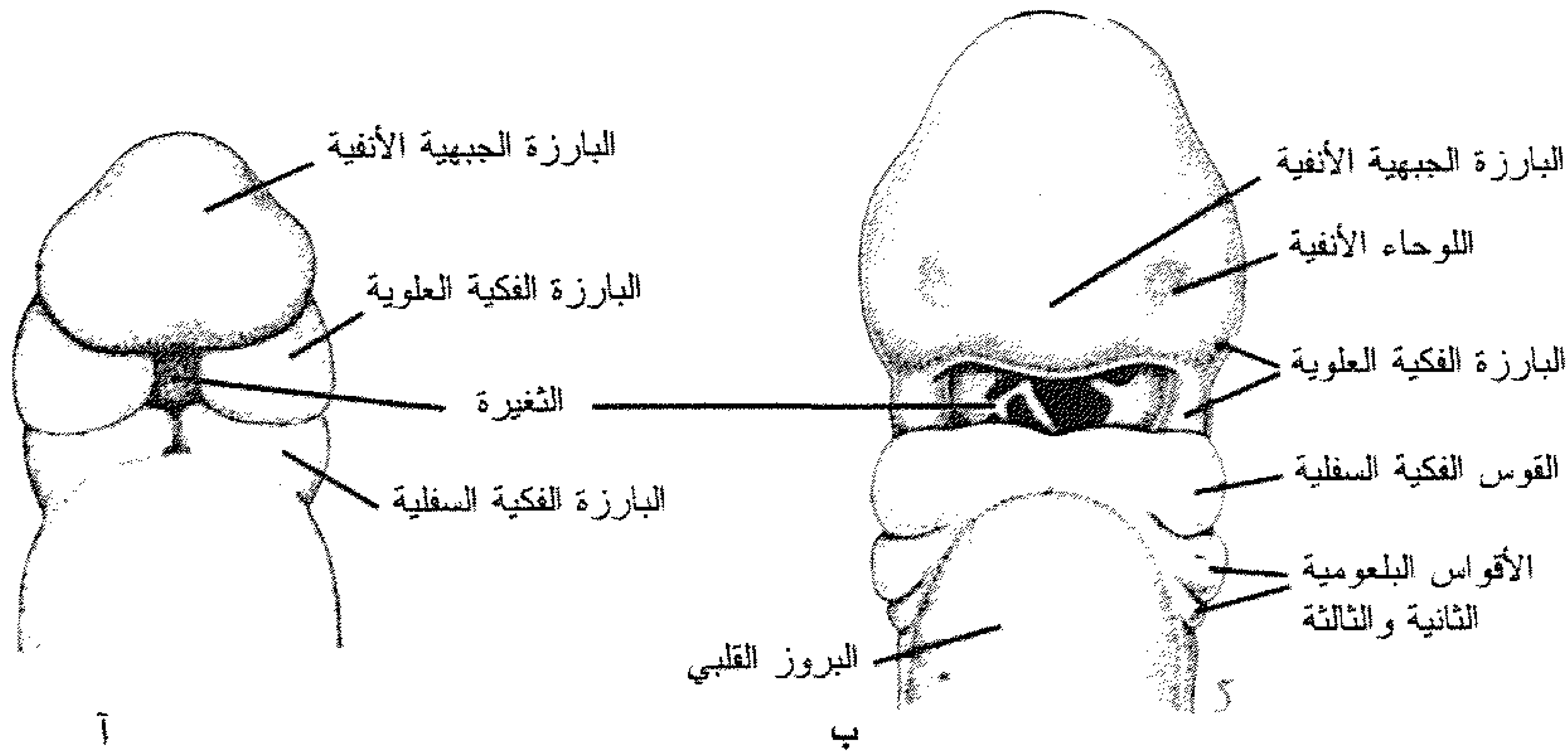
الشكل 4.15: الجيوب البلعومية على شكل جيوب خارجية من المعي الأمامي ومن بداءة الغدة الدرقية ومن الأقواس الأبهرية.

القوس البلعومي الأوّل FIRST PHARYNGEAL ARCH

يتألف **القوس البلعومي الأوّل** من جزء ظهراني هو **الناتئ الفكي العلوي maxillary process** الذي يمتد للأمام تحت ناحية العين، وجزء بطناني هو **الناتئ الفكي السفلي mandibular process** الّذي يحتوي **غضروف مييكل** (الشكلان 5.15 و 8.15آ) وخلال متابعة النماء يختفي غضروف ميكل. عدا جزئين صغيرين عند نهايته الظهرانية يستمران ويشكلان السّندان والمطرقة (الشكلان 8.15ب و9.15) تعطي اللُّحمة المتوسطة للناتئ الفكي العلوي المنشأ لقادمة **الفك العلوي** (عظم القواطع) و**الفك العلوي** و**العظم الوجني** وجزء من **العظم الصدغي** من خلال التعظّم الغشائي (الشكل 8.15ب) وكذلك يتشكّل **الفك السُفلي** بالتعظّم الغشائي للنسيج اللحمي المتوسط المحيط بغضروف ميكل. وإضافة لذلك يشارك القوس الأوّل في تشكيل عظام الأذن الوسطى (انظر الفصل 16).

تشمل عضلاتُ القوس البلعومية الأولى **عضلات المضغ** (الصدغية، الماضغة، والجناحية) **والبطن الأمامي من ذات البطنين، والضرسية اللامية والمُوتِّرة للطبلة** والمُوتِّرة **لشراع الحنك**. ويأتــي **التعصيب** المغذي لعضلات القوس البلعومية الأولي من الفرع **الفكي**

السفلي للعصب مثلث التوائم (الشكل 7.15) ولما كانت اللحمة المتوسّطة من القوس الأوّلي تُشارك كذلك في تشكيل أدمة الوجه، فإن التعصيب الحسي لجلد الوجه يأتـــي من **الفروع العينية، والفكية العلوية والفكية السفلية من العصب مثلث التوائم.**

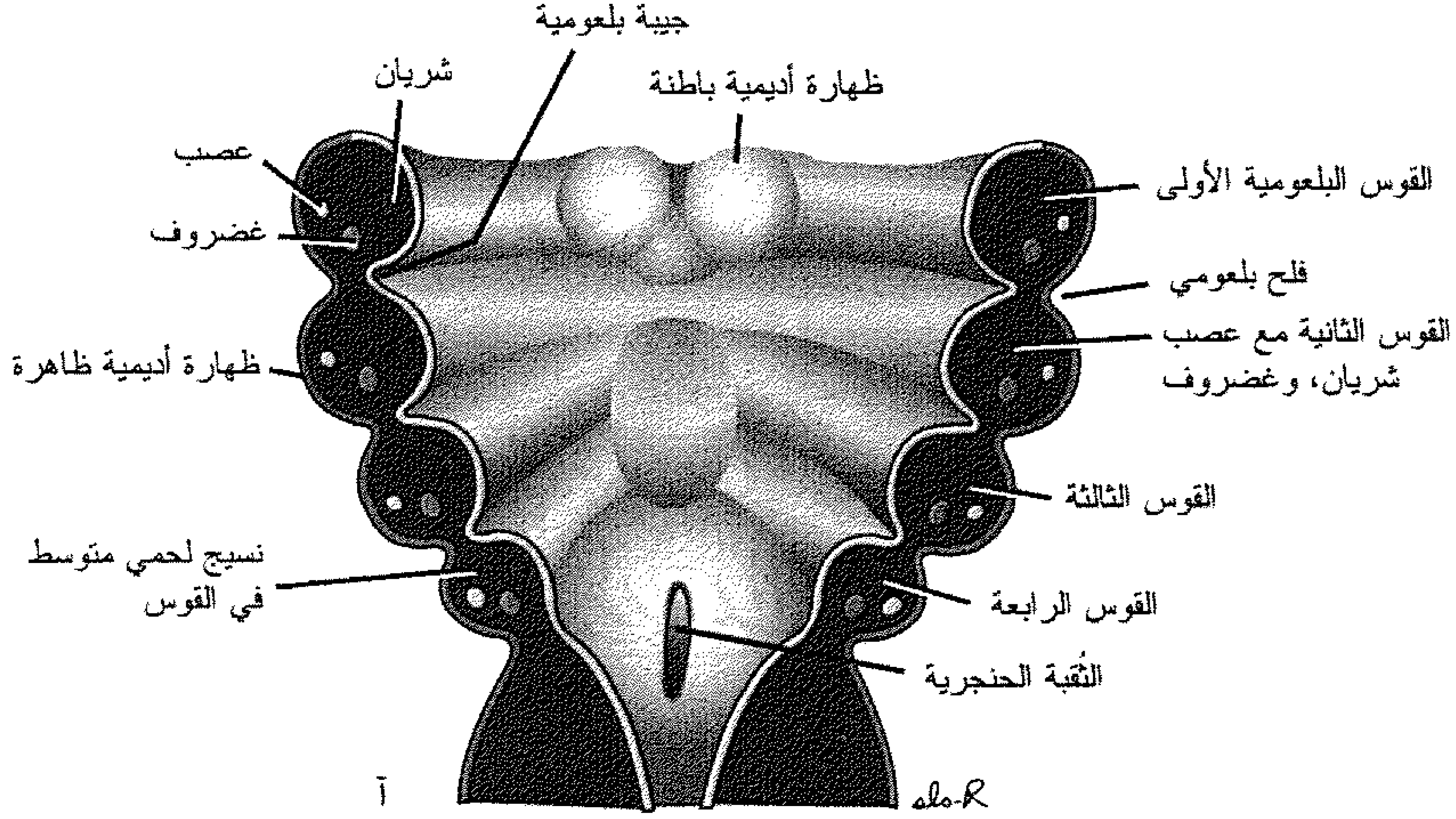




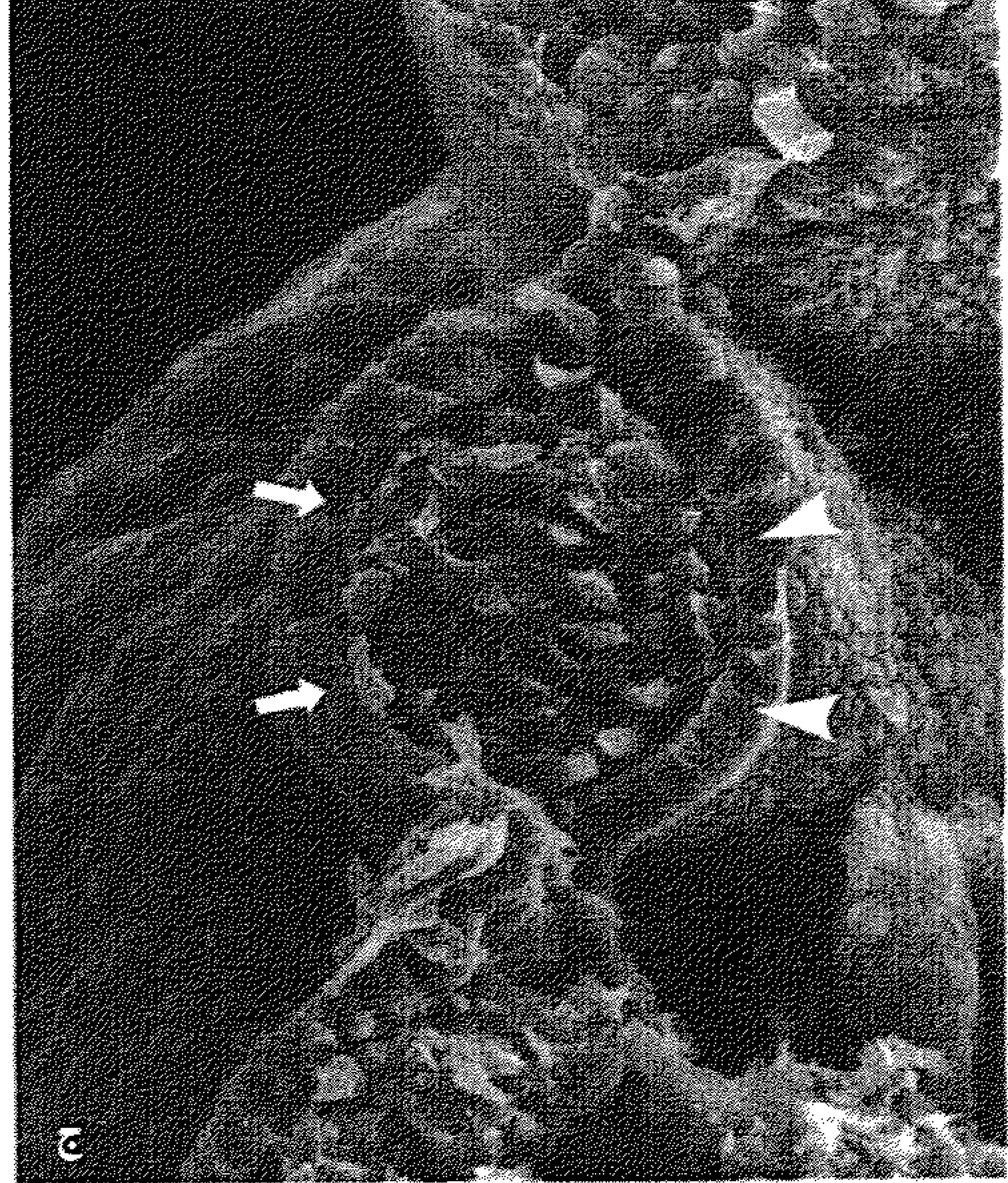
الشكل 5.15: آ. منظر أمامي لجنين عمره 24 يوماً تقريباً. تُحاط الثغيرة **stomadeum** (المغلقة مؤقتاً بالغشاء الفموي البلعومي) بخمس شامخات لُحْمِيّة متوسطة. **ب**. منظر أمامي لجنين أكبر قليلاً يُظهر تمزّق الغشاء الفموي البلعومي وتشكُّل اللوحاءات الأنفية على الشامخة الجبهية الأنفية. **ج**. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين بشري مشابه للمشاهد في **ب**.

أما عضلات الأقواس فلا ترتبط دائماً إلى عظم أو مكوّنات غضروفية من قوسها نفسه، لكن تهاجر أحياناً إلى المناطق المحيطة، ومع ذلك يمكن دائماً تُتَبّعُ منشأ هذه العضلات، إذ إنّ

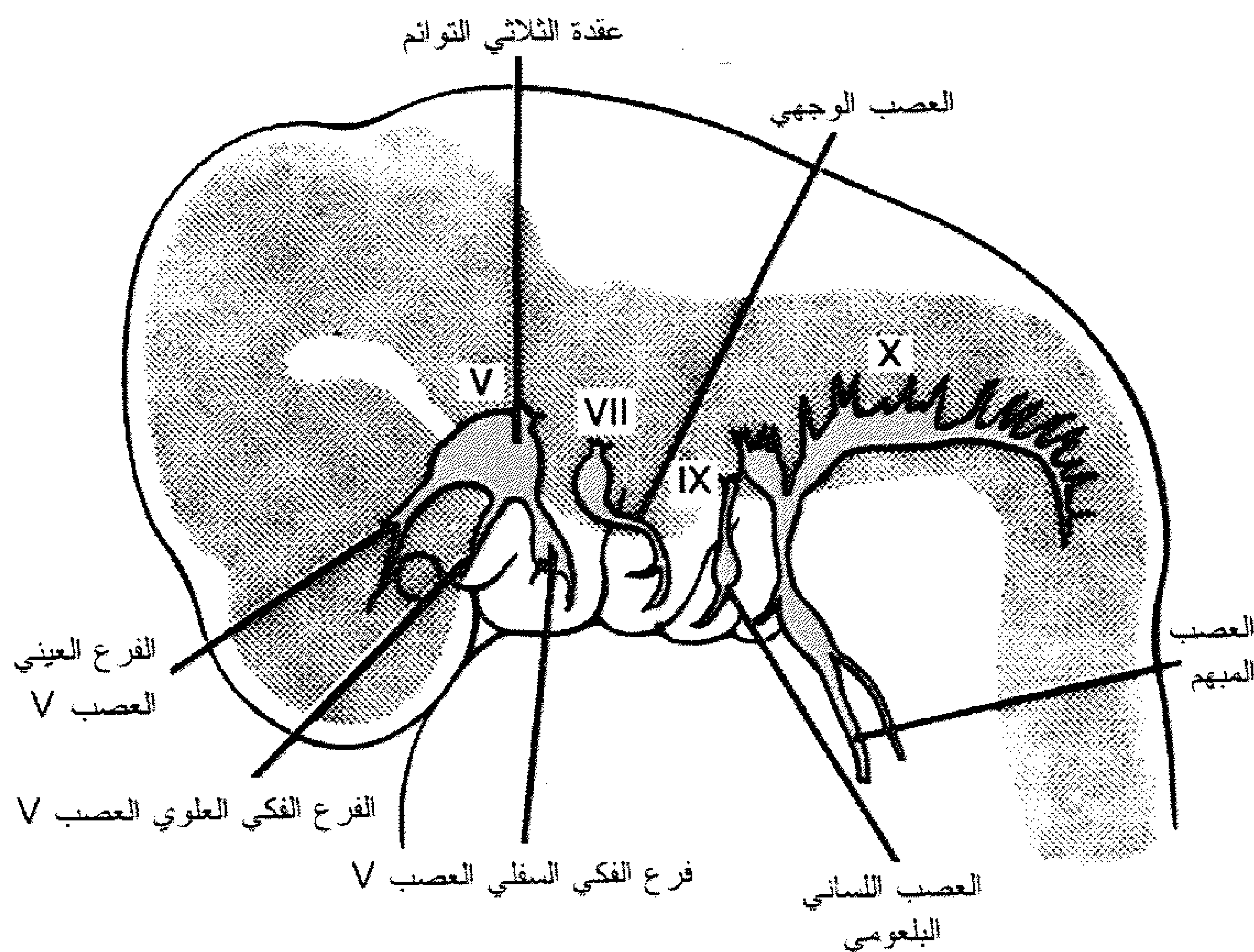
تعصيبها يشتق من قوس المنشأ.







الشكل 6.15: آ. الأقواس البلعومية. يحتوي كل قوس مكوّناً غضروفياً، وعصباً قحفياً، وشرياناً ومكوّناً عضلياً. **ب**. صورة مجهرية الكترونية تفريسية للناحية البلعومية عند جنين فأر، تُظهِرُ الأقواس والجيوبَ والفلوحَ البلعومية. تشاهد الأقواس الثلاثة الأولى (I وII وIII) يوجد بقية الغشاء الفموي البلعومي (السهم) عند المدخل إلى جوف الفم. ج. تكبير عال للأقواس البلعومية لجنين فأر. تتألف الأقواس البلعومية من لّب من الأديم المتوسط المبطّن بأديم باطن في الدّاخل (رؤوس وبالأسهم) وبالأديم الظاهر في الخارج (الأسهم). تحدث الجيوب والفلوح بين الأقواس، حيث يتقابل الأديم الباطن والأديم الظاهر واحداً مع الآخر.



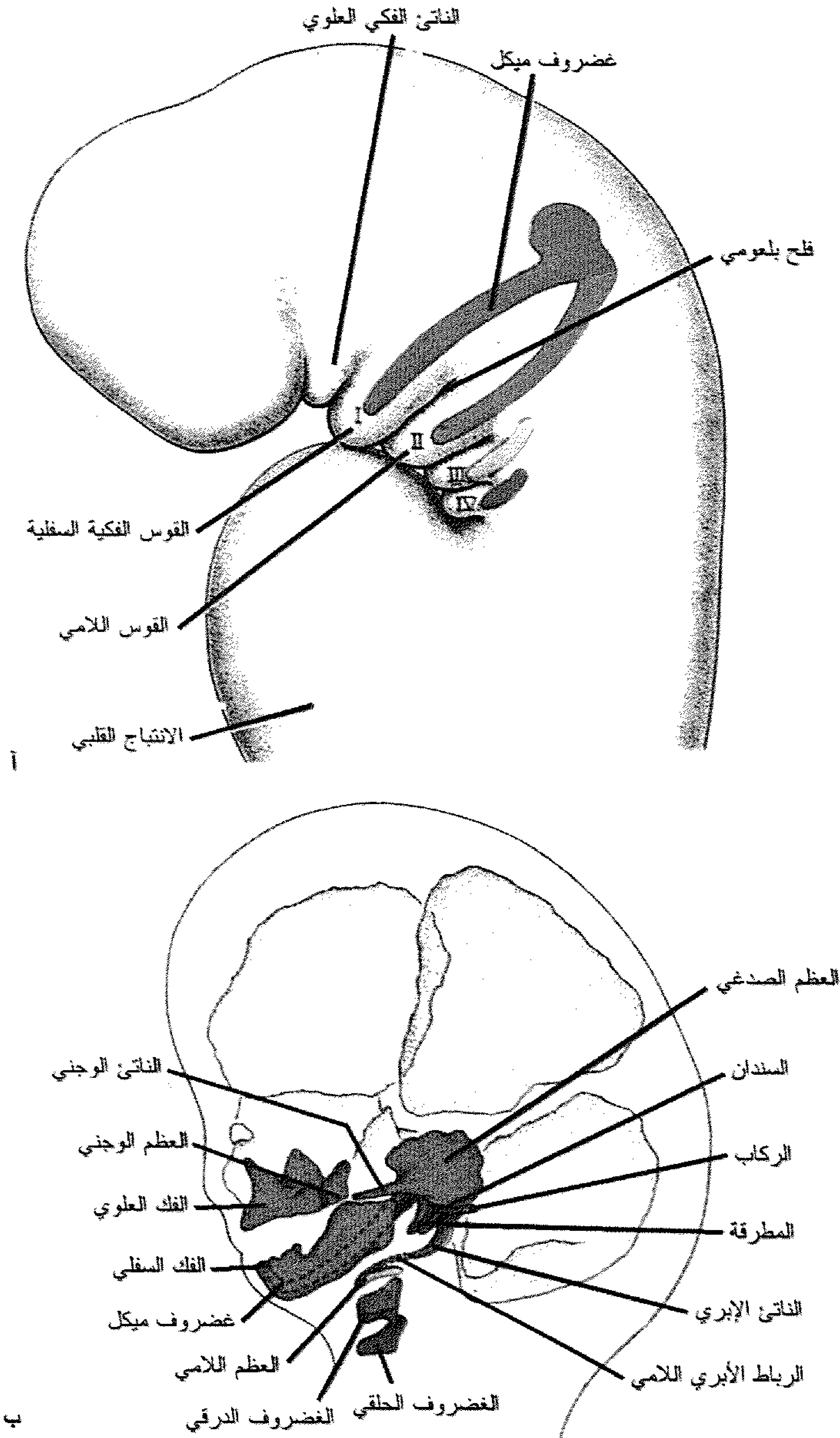
الشكل 7.15: يُزوّد كل قوس بلعومي بعصب قحفي خاص به. للعصب ثلاثي التوائم المعصّب للقوس البلعومية الأولى ثلاثة فروع هي: العينـــي والفكي العلوي والفكي السفلي. عصب القوس الثانية هو العصب الوجهي، وعصب القوس الثالثة هو العصب اللسانـــي البلعومي. تعصيب عضلات القوس الرابعة من الفرع الحنجري العلوي من العصب المبهم، وتعصيب عضلات القوس السادسة بالفرع الرّاجع من العصب المبهم.

القوس البلعومية الثانية SECOND PHARYNGEAL ARCH

يعطي غضروف **القوس الثانية** أو **اللاّمي** (**غضروف رايخرت**) (الشكل 8.15ب) المنشأ **لعظم الركابة**، **والناتئ الإبري للعظم الصدغي**، **والرباطَ الإبري** اللاّمي وبطنانياً القرنَ الصّغير **والجزءَ العلوي من جسم العظم اللاّمي** (الشكل 9.15) أما عضلات القوس اللاّمي فهي **الرّكابية**، **والإبرية اللاّمية**، **والبطن الخلفي لذات البطنين**، **والأذنية**، **وعضلات التعابير الوجهية**. **والعصب الوجهي**، يُعصّب عصب القوس الثانية، جميع هذه العضلات.

القوس البلعومية الثالثة: THIRD PHARYNGEAL ARCH

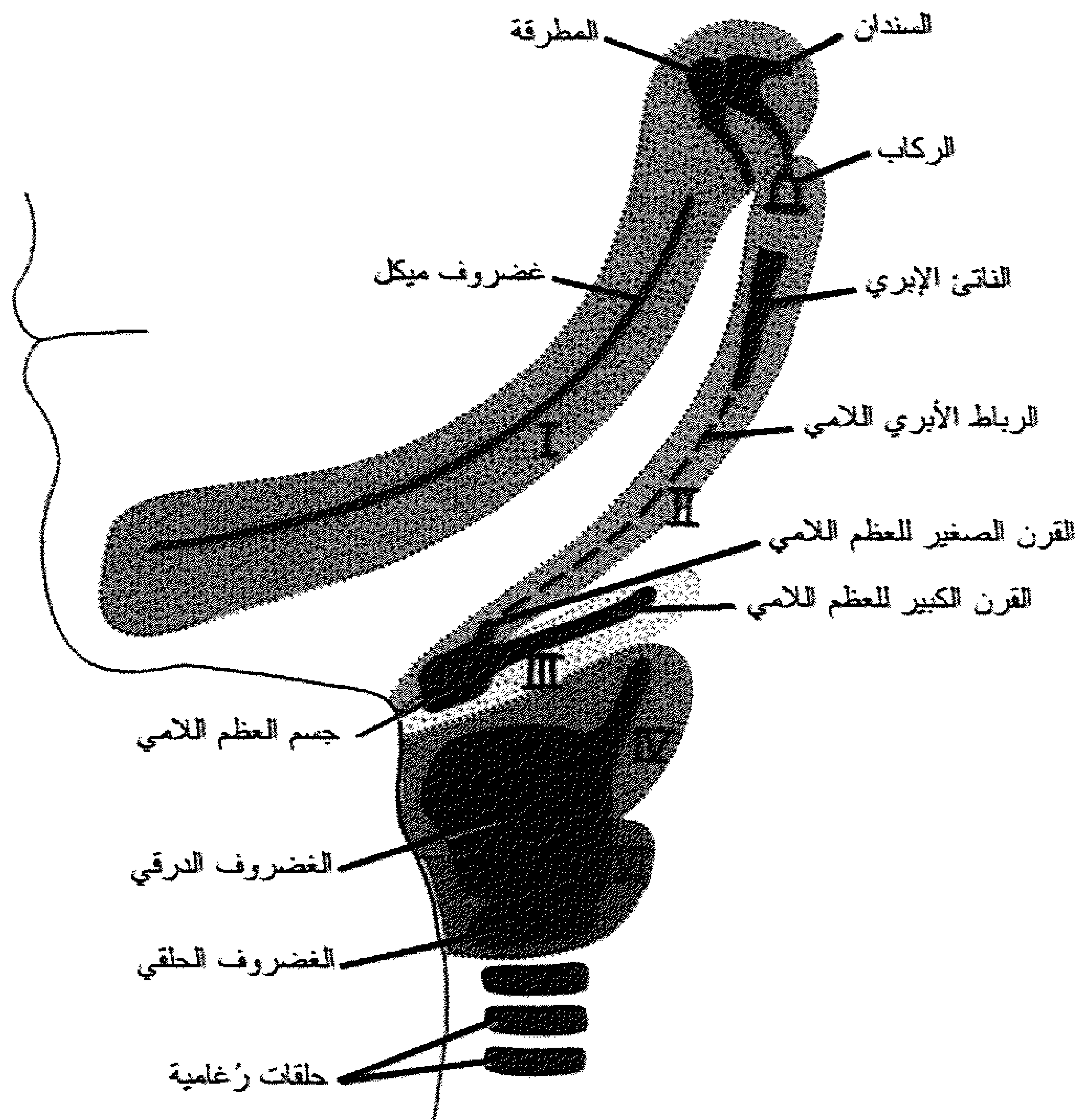
ينتج **غضروف** القوس البلعومية الثالثة **الجزء السفلي من جسم العظم اللاّمي ومن قرنه الكبير**. (الشكل 9.15) تكون **العضلات** محدودة **بالعضلات الإبرية البلعومية** وتعصب هذه العضلات **بالعصب اللّسانـــي البلعومي**، أي عصب القوس الثالثة (الشكل 7.15).



الشكل 8.15: آ. منظر جانبـــي لناحية الرأس والعنق عند جنين بعمر (4) أسابيع يُظهر غضاريف الأقواس البلعومية المشاركة في تشكيل عظام الوجه والعنق. **ب**. المكوّنات المختلفة للاقواس البلعومية خلال النماء. يتعظّم بعض هذه المكوّنات فيما بعد، ويختفي بعضها الآخر أو يصبح رباطياً.

القوسان البلعوميان الرّابع و السادس
FOURTH AND SIXTH PHARYNGEAL ARCHES

تلتحم **المكوّنات الغضروفية** للقوسين البلعوميين الرابع والسادس لتشكّل غضاريفَ الحنجرة: **الدّرقيَ والحلقيَ والطَرْجهاليَ والقرينـــيَ والإسفينـــي** (الشكل 9.15) تُعصّب **عضلاتُ** القوس الرّابعة (**الحلقية الدرقية, والرّافعة للحنك ومقّبضات البلعوم**) بالفرع الحنجري الرّاجع،من المبهم عصب القوس السادسة. يستبدل الناتئ الفكي العلوي ورتج ميكل بالفك العلوي والفك السفلي على التوالي والتـــي تتنامى بالتعظّم الغشائي.

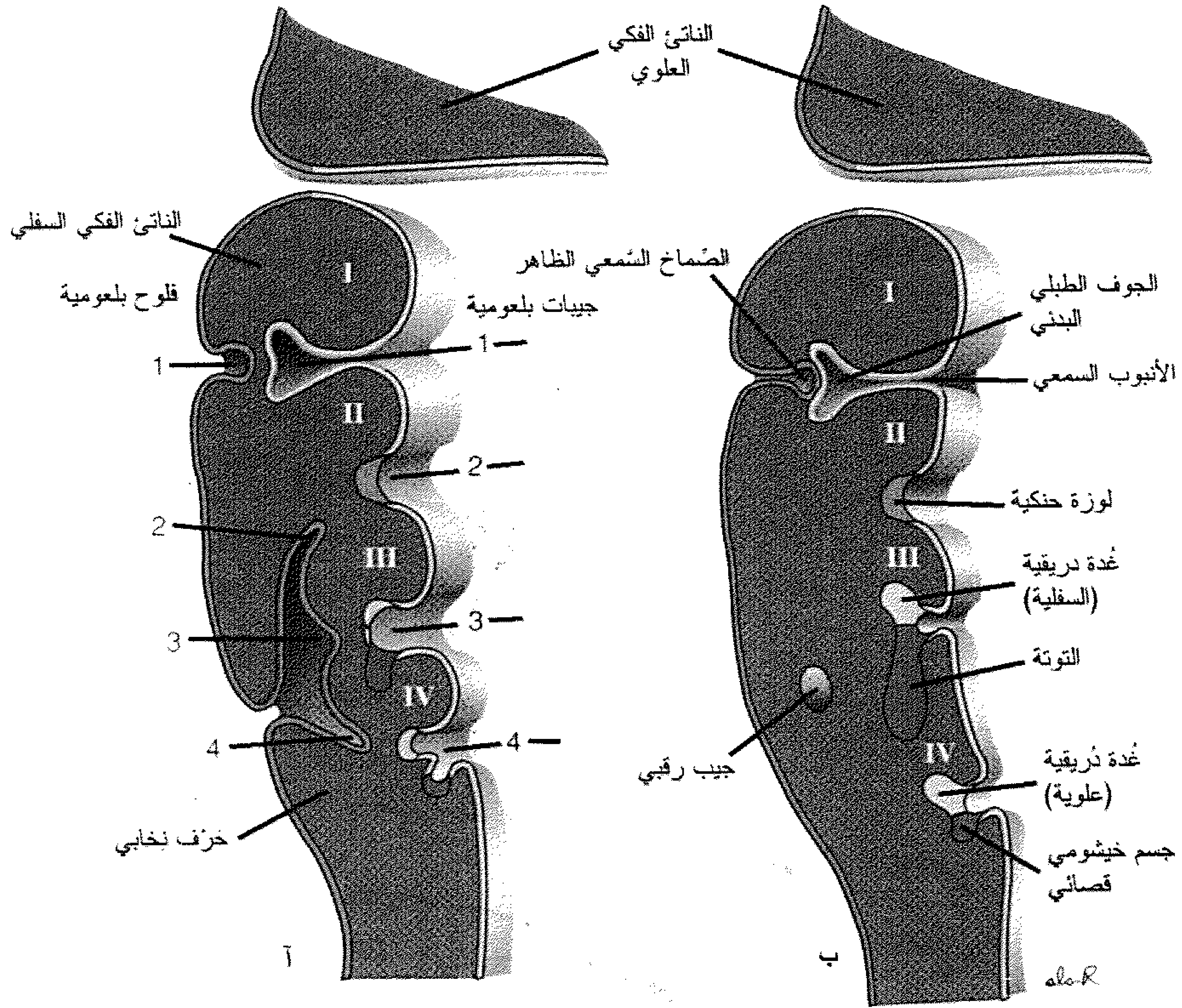


الشكل 9.15: البنـــى النهائية المُتشكّلة بالمكوّنات الغضروفية لمختلف الأقواس البلعومية.

الجيبات البلعومية Pharyngeal pouches

يمتلك الجنين البشري خمسة أزواج من الجيبات البلعومية (الشكل 6.15 و10.15) والزوج الأخير بينها غير نمطي وغالباً ما يعد جزءاً من الزوج الرابع، ولما كانت البطانة الظّهارية الأديمية الباطنة للجيبات تعطي المنشأ لعدد من الأعضاء الهامة. لذلك سيناقش مصير كل جيبة

على حدة.



الشكل 10.15: آ. نماء الفلوح والجيبات البلعومية. تنمو القوس الثانية فوق القوسين الثالثة والرابعة، مخفية بذلك الفلوح clefts البلعومية الثانية والثالثة والرابعة. **ب**. بقايا الفلوح البلعومية الثانية والثالثة والرابعة تُشكّل الجيبة الرّقبية، التـــي تّمحى في الحالة السّوية. لاحظ البنـــى المشكّلة بوساطة الجيبات البلعومية المختلفة.

الحبيبة البلعومية الأولى FIRST PHARYNGEAL POUCH

تشكل الجيبة البلعومية الأولى First pharyngeal pouch رتجاً شبيهاً بالسويقة، هو **الرّدب التّفيري الطّبلي** الّذي يُصبح على تماس مع البطانة الظهارية للفلح البلعومي الأوّل، الذي سيصبح مستقبلاً **الصّماخ السّمعي الظاهر** (الشكل 10.15) يَعْرُض الجزء القاصي من الرّتج لِيُصبح بنية شبيهة بالكيس, هو **الجوف الطبلي البدئي** أو **جوف الأذن المتوسّطة**، ويبقى الجزء الدّانـــي ضيّقاً، ويشكل **النّفير** (**الأنبوب السمعي, أوستاك**). تساعد بطانة الجوف

الطّبلي في تشكيل **غشاء الطّبل** أو **الطّبلة** فيما بعد (انظر الفصل 16).

الجيبة البلعومية الثانية SECOND PHARYNGEAL POUCH

تتكاثر البطانة الظهارية للجيبة البلعومية الثانية وتُشكّل براعم تخترق اللحمة المتوسّطة المحيطة فيما بعد. تُغزى البراعم ثانوياً بنسيج أديمي متوسّط، مشكّلة **بداءة اللّوزة الحنكية** (الشكل 10.15) ترتشح اللوزة بنسيج لمفاوي خلال الشهرين الثالث والخامس، ويبقى جزء من الجيبة يوجد عند البالغ على شكل **الحفرة اللوزية**.

الجيبة البلعومية الثالثة THIRD PHARYNGEAL POUCH

تتميز الجيبات الثالثة والرابعة عند نهاياتها القاصية بوجود جناح بطناني وظهراني (الشكل 10.15) تتمايز في الأسبوع الخامس ظهارة الجناح الظّهراني للجيبة الثالثة إلى **غدة الدّريقة السُّفلية** (المجاورة للدرقية). بينما يشكّل الجناح البطناني **غدّة التوتة thymus** (الشكل 10.15) تفقد كلا الغدتين البدائيتين اتصالها مع الجدار البلعومي، ومن ثمّ تهاجر التُّوتة في اتجاه ذنبي وإنسي، ساحبة **الدُّريقة السفلية** معها (الشكل 11.15). ومع أنّ الجزء الرئيسي للتوتة يتحرّك بسرعة إلى موضعه النهائي في الجزء الأمامي من الصدر، حيث يلتحم مع نظيره من الجانب المقابل، فإنَّ جزءَه الذّيلي يستمر أحياناً إمّا مطموراً في الغدة الدرقية أو على شكل أعشاش توتية منعزلة.

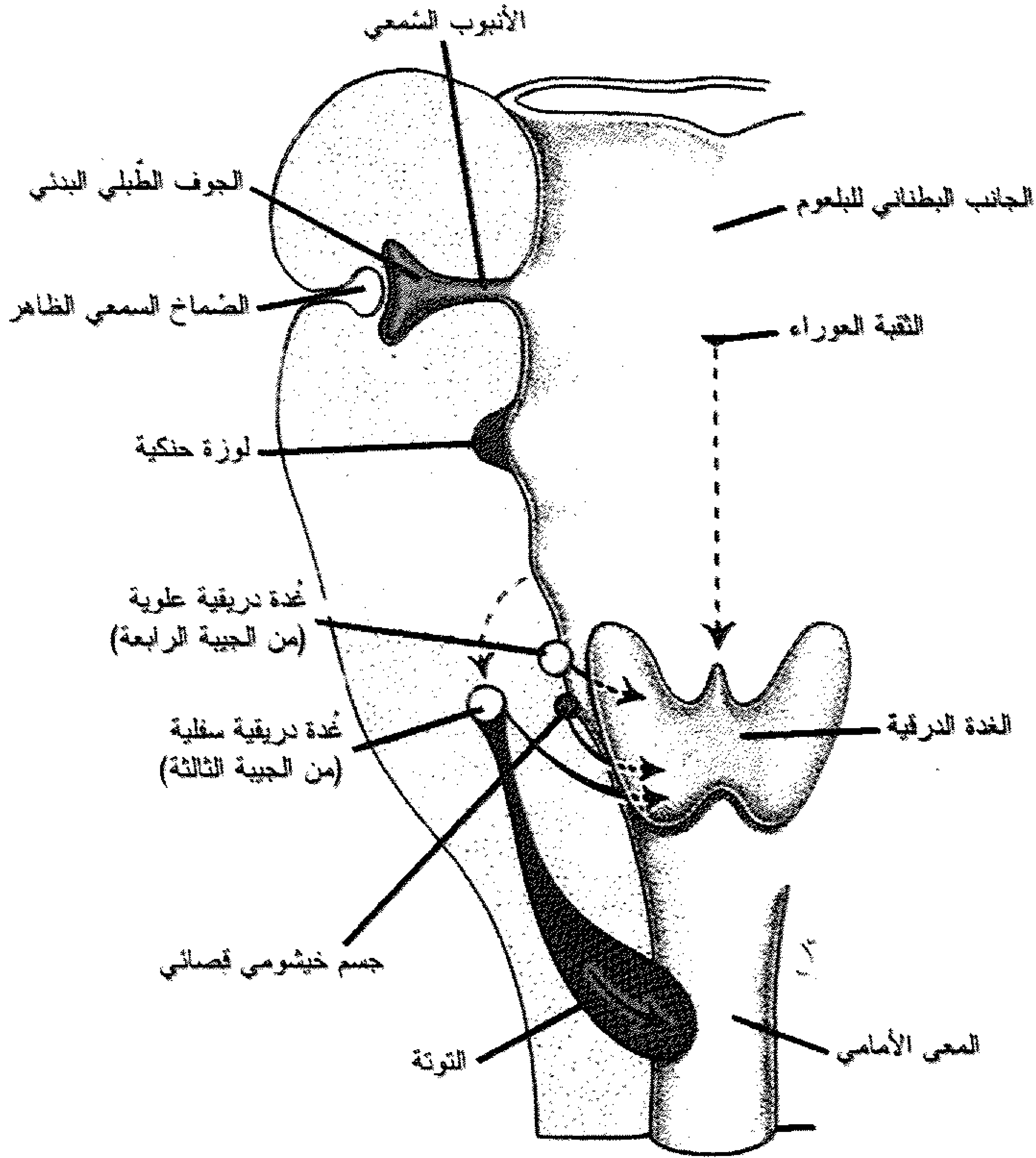
يستمر نمو التّوتة وتطورها حتى سنّ البلوغ. تشغل التّوتة في الطفولة حيّزاً هاماً في الصدر، وتتوضع خلف القص وأمام التامور والأوعية الكبيرة. أما عند الكبار فيصعب تمييزها، إذ إنّها تكون ضامرة وتستبدل بنسيج شحمي.

ويأتي أخيراً النسيج الدّريقي للجيبة الثالثة ليستقر على السّطح الظهراني للغدة الدرقية ويشكّل **الغدّة الدريقية (المجاورة للدرق) السفلية** (الشكل 11.15).

الجيبة البلعومية الرابعة FOURTH PHARYNGEAL POUCH

يُشكل ظهارةُ الجناح الظهراني للجيبة البلعومية الرابعة **الغدةَ الدّريقيةَ (مجاورة الدرقية)**

العلوية، عندما تفقد الغدة الدريقية parathyroid اتصالها مع جدار البلعوم، **فإنّها** تصل نفسها إلى السطح الظهراني للدرقية المهاجرة باتجاه ذنبي على شكل **الغدة الدريقية العلوية** (المجاورة للدرقية) (الشكل 11.15).



الشكل 11.15: هجرة التُّوتة والغدد الدريقية والجسم الخيشومي القصائي. تنشأ الغدّة الدرقية على الخط المتوسّط في مستوى الثقبة العوراء وتنـزل إلى مستوى الحلقات الرّغاميّة الأولى.

الجيبة البلعومية الخامسة FIFTH PHARYNGEAL POUCH

عادةً ما تعدُّ الجيبة البلعومية الخامسة، وهي الأخيرة التي تتنامى، جزءاً من الجيبة الرابعة، التي تعطي المنشأ للجسم الخيشومي القصائي، الذي يندمج ضمن الغدة الدرقية فيما بعد. أما خلايا **الجسم الخيشومي** القصائي فتعطي المنشأ **لخلايا (C)** أو **المجاورة للجريب** في الغدة الدرقية. تفرز هذه الخلايا الكالسيتونين Calcitonin وهو هرمون مسؤول

عن تنظيم مستوى الكالسيوم في الدم.

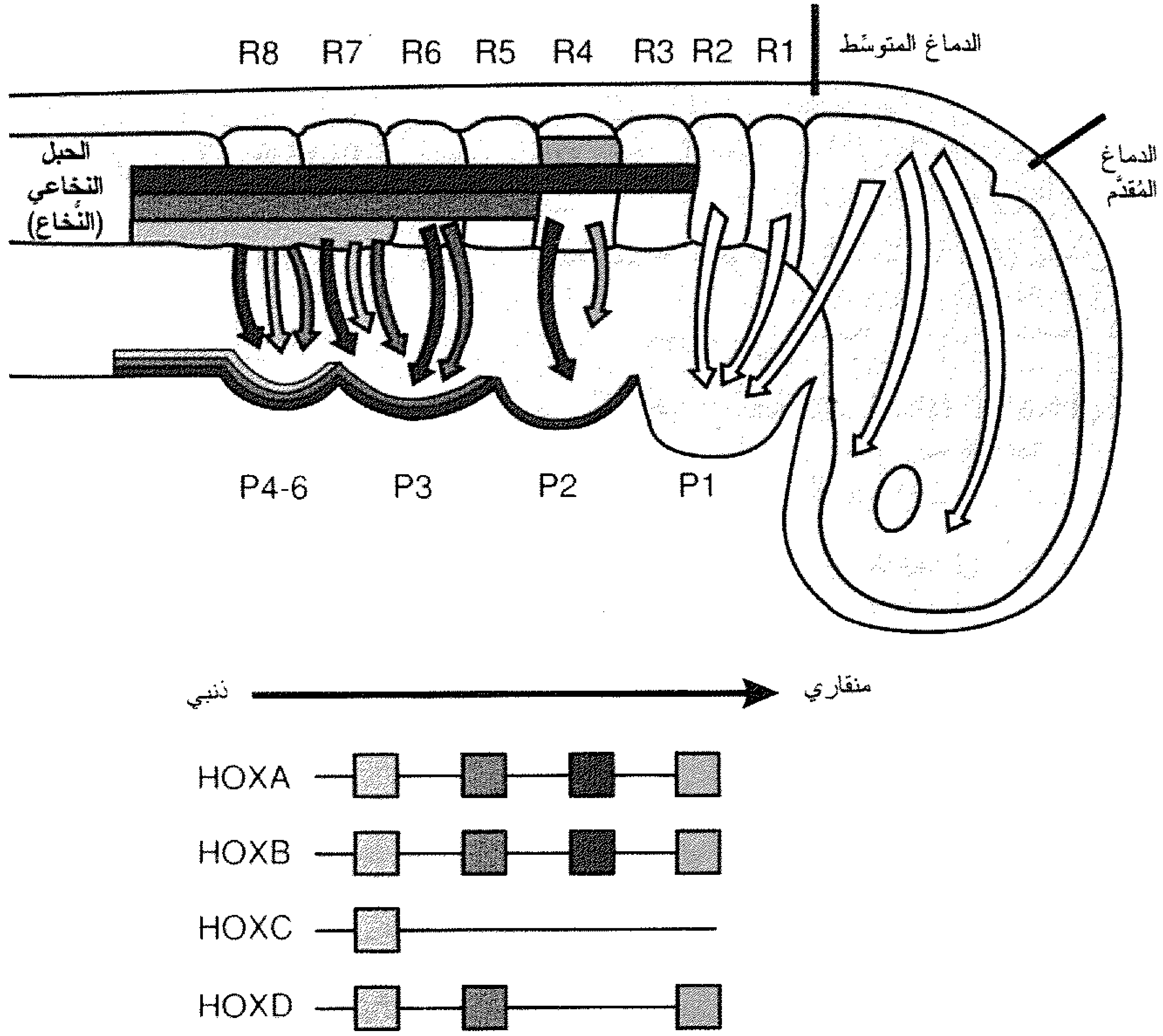
الفلوح البلعومية Pharyngeal clefts

يتميز الجنين بعمر (5) أسابيع بوجود أربعة فلوح بلعومية (الشكل 6.15) يُشارك أحدها فقط في البُنيان النهائي للجنين. يخترق الجزء الظهرانـــي للفلح الأوّل اللحمة المتوسّطة المستبطنة له ويعطي المنشأ **للصماخ السمعي الظاهر** (الشكلان 10.15 و11.15) وتشارك البطانة الظهارية لقعر الصّماخ في تشكيل **الطّبلة** (انظر الفصل 16).

يتسبب التكاثر الفعّال لنسيج اللحمة المتوسّطة في القوس الثانية في أن تتخطّى هذه القوس القوسين الثالثة والرابعة، لتمتزج أخيراً مع **الحرف التّخابـــي epicardium** في الجزء السفلي من العنق (الشكل 10.15) وتفقد الفلوح الثانية والثالثة والرابعة اتصالها مع الخارج (الشكل10.15ب). تُشكّل الفلوح جوفاً مبطّناً بظهارة أديميّة ظاهرة هو **الجيب الرَّقبـــي cervical sinus** لكن يختفي هذا الجيب مع متابعة النماء.

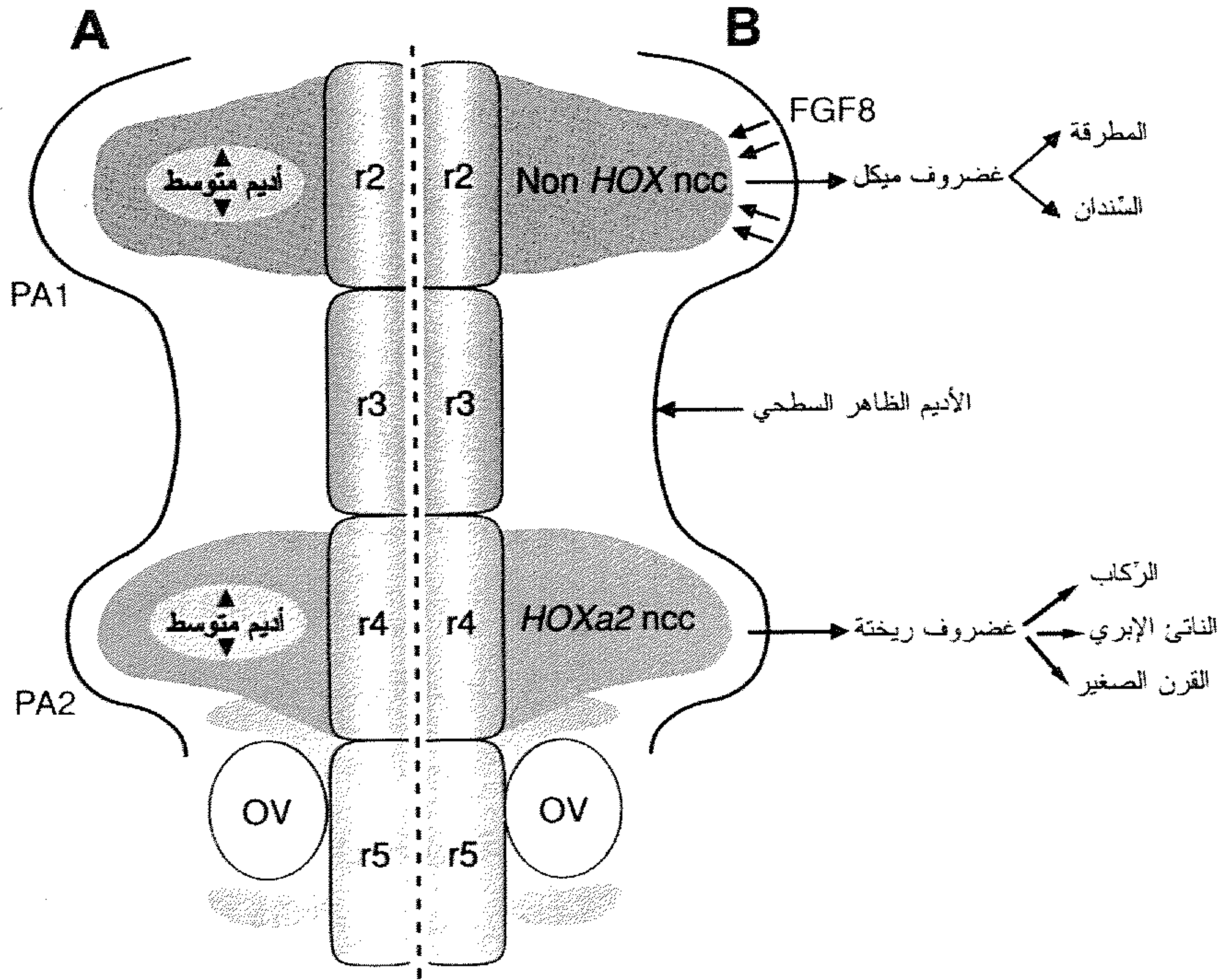
التناظم الجزيئي لنماء الوجه
Molecular regulation of facial development

كما ذُكر، يشتق معظم الوجه من خلايا العرف العصبـــي التـــي تهاجر إلى الأقواس البلعومية من حواف الطيّات العصبية القحفية، وفي الدّماغ المؤخّر، تنشأ خلايا العرف من مناطق قطعيّة تعرف باسم القسيمات **المُعَيّنية rhombomeres** (قُسيمات عصبية) وتوجد ثمان من هذه القطع في الدماغ المؤخّر (R1 إلى R8) وتسكن خلايا العرف من قطع نوعيّة محددة أقواساً نوعية بعينها (الشكل 12.15) تهاجر خلايا العرف من R1 وR2 إلى القوس الأولى، وتهاجر الخلايا من R4 إلى القوس الثانية، وتهاجر الخلايا من R6 وR7 إلى القوس الثالثة، وتهاجر الخلايا من R8 إلى القوسين الرابعة والسادسة، وإضافة لذلك تتلقى القوس الأوّلى خلايا عرفية ناشئة في الدماغ الأوسط. ويأتـــي القليل إذا ما تشكلت خلايا العرف العصبـــي من R3 وR5. وتخضع معظم خلايا هذه القسيمات المعينية لموت الخلية **بالاستماتة apoptosis**، بينما يُهاجر القليل مع خلايا العرف الناشئة من القطع المجاورة.



الشكل 12.15: طُرُز هجرة خلايا العرف العصبـــي إلى الأقواس البلعومية وتعبير الجين HOX في القسيمات المعينية (العصبية) للدماغ المؤخّر. يعبّر عن الجينات HOX بُطُرز متشابكة معها عند النهاية '3 التـــي لها أقرب الحدود المنقارية. يحدّد هذا الطراز نوعية المشتقات من كل قسيم معينـــي (عصبي) بما في ذلك خلايا العرف وطرق هجرتها. وكذلك تُحتل القوس الأولـــى بخلايا العرف من الدماغ الموسّط. تَعبّر هذه الخلايا عن OTX2 وهو عامل نسخ يحتوي متماثلاً ميدانياً homeodomain.

إنّ تحديد طراز الأقواس البلعومية (ماعدا القوس الأولـــى) يُنظّم بجينات ***HOX*** المحمولة بخلايا العرف العصبـــي المهاجرة. (الشكل 12.15). يحدث التعبير عن جينات HOX في الدّماغ المؤخّر ضمن طُرز نوعية متداخلة (متشابكة) إلى حد أنّ معظم الجينات '3 في عنقود ما تكون لها حدود أكثر منقارية. (الشكل 12.15) ولما كانت الجينات '3 هي الأولى التـــي يُعبَّر عنها فإنّ علاقة زمانية للتعبير عن الجين ***HOX*** تتأسّس بطريقة متوالية منقارية — ذنبية. وإضافة لذلك تُشارك الجينات المتماثلة تشريحياً، على سبيل المثال ***HOXA3*** و***HOXB3*** و***HOX3*** (انظر الفصل 15) (والشكل 22.15) في ميادين تعبير متماثلة. تُحدَّد هذه الطُرُز



الشكل 13.15: رسم تخطيطي يظهر العلاقة بين القوسين البلعوميين الأوّلين (PA2 وPA3) وقُطَعَ ناحيةٍ من الدماغ المؤخّر عند القسيمات المعينية (R2 – R5) وطرق هجرة خلايا العرف العصبية (الألوان). يتأسس الرّاموز *HOX* في الدماغ المؤخر والذي يُحدّد نوعية الأقواس وطرق هجرة الخلايا العرفية العصبية (عدا PA1). ويعتمد الحفاظ على الرّاموز في الأقواس على تآثر مابين خلايا العرف والأدم المتوسّط النوعي لقوس ما. يتطلّب تحديد طراز تحوّل الأقواس إلى مشتقاها تآثرات ظهارية لُحمية متوسطة وتشمل أوامر جزيئية من الأدم الظاهر السطحي، أي من عوامل النمو الأرومية الليفية (FGF5) والتـــي تعمل على خلايا اللحمة المتوسّطة المستبطنة لها OV حويصل أذنـــي.

التعبيرية تَعضّي العقد والأعصاب القحفيّة وممّرات هجرة العرف العصبـــي. تُعبِّر خلايا العرف في البداية عن جينات *HOX* من قطع منشئها، لكنّ يعتمد الحفاظ على هذا التعبير النوعي على تآثر هذه الخلايا مع الأدم المتوسّط في الأقواس البلعوميّة. وعلى سبيل المثال: خلايا العرف من القوس الثانية تُعبِّر *HOXA2* وإذا ما تآثرت هذه الخلايا مع الأدم المتوسّط للقوس الثانية، فعندئذٍ يستمر هذا التعبير (الشكل 13.15) وعلى أي حال إذا ما توضّع العرف القوسي الثانـــي ضمن القوس الأوّلى فسيتدهور تعبير هذا التنظيم. وهكذا ومع أنّ

راموز *HOX* المتشابك ضروري لتحديد نوعية هوية الأقواس ومشتقاها، فإنَّ خلايا العرف وحدها لا تستطيع أن تؤسِّس طراز التعبير أو تحافظ عليه. وما زالت طريقة ترجمة الرّاموز لِيُسيطر على تمايز الأقواس غير معروفة لكن يجب أن يشترك حشد من الجينات الموافقة والمضادة في ذلك. يمكن أن يكون ***القنفذ الصوتـــي Soni Hedgehog***، أحد المنظّمات الضدية، إذ يُعبَّر عنه في الأقواس وقد ظهر أنّه يُنظِّم تعبير الجين *HOX* يمكن أن ينظِّم **حمض الريتينويك** أيضاً تعبير الجين *HOX* بطريقة تعتمد على التركيز، والجينات عند النهاية '3 يبدو أنها أكثر استجابة منها في معظم مناطق '5، يحدث التنظيم عبر **عناصر الاستجابة لحمض الريتينويك (RAREs)** والتـــي هي مواقع ربط لحمض الريتينويك في مناطق التعزيز للجينات *HOX*. إن العيوب والإفراط في أشباه الريتينويك (الريتينوئيدات) يُعطّل الهجرة والهوية المحورية لخلايا العرف في الدماغ المؤخّر، مما يؤدي إلى عيوب قحفية وجهية وخيمة.

يمكن أن تشارك *OTX2* في تخلّق القوس الأوّلي بالإضافة للجينات *HOX*,. هذا الجين هو عامل نَسخ هام لنماء الدّماغ، ويحتوي على متماثل ميدانـــي ويعبّر عنه في نواحي الدماغ المقدّم والدماغ الأوسط (انظر الفصل 19). إن خلايا العرف العصبـــي التـــي تهاجر من الدماغ الأوسط إلى القوس الأولـــى تحمل *OTX2* معها إلى هذه الناحية. ويظن أنّ الجينات *OTX2* وربما الجينات *HOX* في القوس الأولـــى تتآثران لتحديد طراز هذا البنيان.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب ولادية تكتنف الناحية البلعومية

Birth Defects Involving the pharyngeal Region

نسيج توتـــي ودريقي منتبذ Ectopic thymic and parathyroid tissue

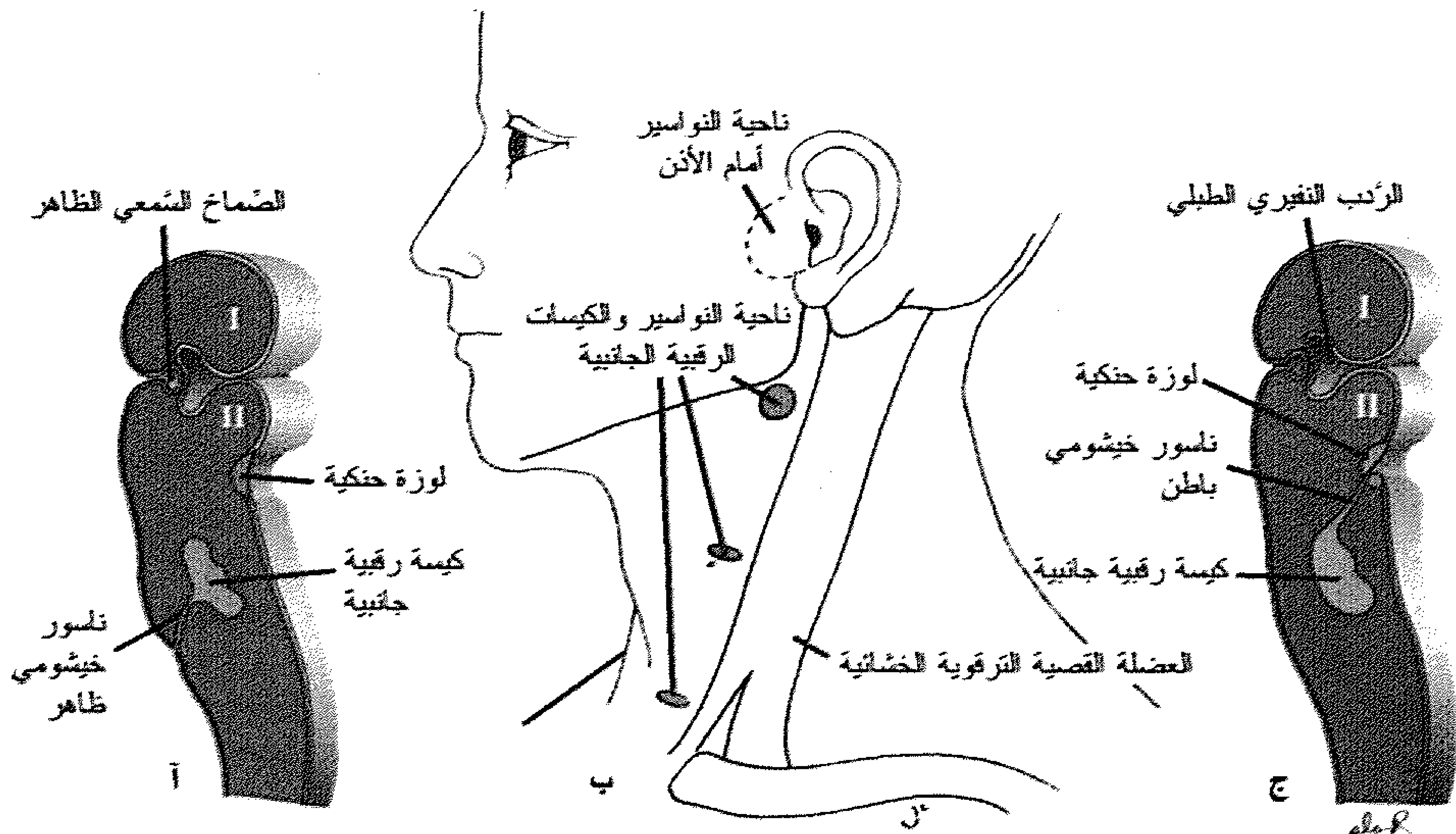
لما كان النسيج الغدي المشتق من الجيبات يخضع للهجرة، فليس من غير المعتاد أن تبقى غُدد إضافية أو بقايا نسيج غدّي على طول مسار الهجرة. وهذا حقيقي ولاسيما مع النسيج التوتـــي الّذي يمكن أن يبقى في العنق ومع الغدد الدريقية. والدُّريقات السفلية أكثر تنوعاً في توضعها من الدريقات العلوية وتوجد أحياناً عند تفرّع الشريان السباتـــي الأصلي.

النواسير الخيشوميّة Branchial fistulas

تحدث النواسير الخيشومية عندما تفشل القوس البلعومية الثانية في النمو ذنبياً فوق القوسين

الثالثة والرابعة، تاركة بقايا الفلوح الثانية والثالثة والرابعة بتماس مع السطح بوساطة قناة ضيقة (الشكل14.15آ). ويوجد مثل هذا الناسور على الجانب الوحشي للعنق أمام **العضلة القصيّة الترقوية الخشائية** (القترائية) مباشرة، ويوفّر عادة منـزحاً **لكيسة رقبية جانبية** (الشكل 14.15ب). غالباً ما تكون هذه الكيسات، أي بقايا الجيب الرّقبـي، تكون في الأغلب أسفل زاوية الفك مباشرة (الشكل 15.15) مع أنها قد توجد في أي مكان على طول الحافة الأمامية للعضلة القصية الترقوية الخشائية (القترائية). وغالباً ما لا تُرى الكيسة الرقبية الجانبية عند الولادة ولكنها تصبح واضحة عندما تكبر أثناء الطفولة.

النواسير الخيشومية الباطنة Internal branchial fistulas هي نادرة وتحدث عندما يتّصل الجيب الرّقبـي بلمعة البلعوم بوساطة قناة صغيرة, والتـي تنفتح عادة في النّاحية اللّوزية (الشكل 14.15ج) وينجم مثل هذا الناسور عن تمزّق الغشاء بين الفَلَح البلعومي الثانـي والجيبة البلعومية في وقت ما أثناء النماء.



الشكل 14.15: آ. كيسة رقبية جانبية تنفتح في جانب العنق عن طريق ناسور. **ب**. كيسات ونواسير رقبية جانبية أمام العضلة القصيّة الترقوية الخشائية. لاحظ كذلك النواسير أمام الأذن. ج. كيسة رقبية جانبية تفتح في البلعوم في مستوى اللوزة الحنكية.



الشكل 15.15: مريض مصاب بكيسة رقبية جانبية. توجد هذه الكيسات دائماً على الجانب الوحشي للعنق أمام العضلة القترائية. ويشيع توضعها تحت زاوية الفك السفلي ولا تكبر إلاّ أثناء الحياة وفيما بعد.

خلايا العرف العصبـــي والعيوب القحفية الوجهية

Neural crest cells and craniofacial defects

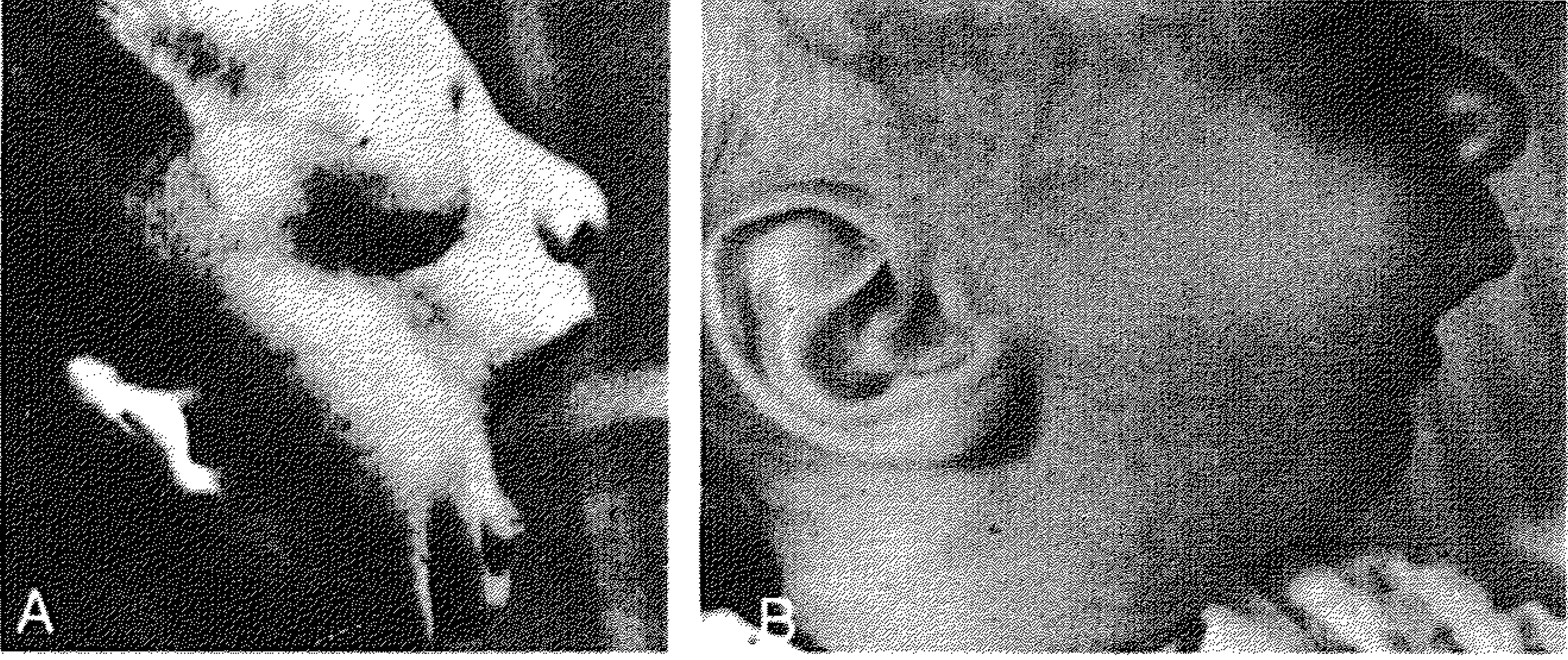
خلايا العرف العصبـــي (الشكل 2.15) أساسية لتشكيل معظم النّاحية القحفية الوجهية. ولذا يؤدي تعطيل نماء خلايا العرف إلى تشوهات قحفية وجهية وخيمة. ولما كانت خلايا العرف تسهم كذلك في تشكيل الوسائد الشغافية للجذع المخروطي التـــي تحوجز مسلك التدفق من القلب إلى القنوات الرئوية والأبهرية، فإنّ العديد من الرّضّع المصابين بعيوب قحفية وجهية لديهم شذوذات قلبية أيضاً، تشمل الجذع الشريانـــي المستديم، ورُباعيّة فالو، وتغيير وضع الأوعية الكبيرة، ولسوء الحظ يبدو أنّ خلايا العرف بصفة خاصة هي مجموعة خلوية سريعة التأثّر وتُقْتل بسهولة بمركّبات مثل الكحول وحمض الريتِونيك. وأحد أسباب سرعة التأثر هذه يمكن أن تكون بسبب فقرها إلى مركّبات السوبر أو كسايد ديزموتاز (SOD) وأنزيمات الكاتلاز المسؤولة عن كسح الجذور الحُرّة التـــي تؤذي الخلايا، والأمثلة عن العيوب القحفية الوجهة – الناجمة عن خلايا العرف تتضمن ما يلي:

متلازمة تريتشر كولينـــز (خلل تعظّم الوجه والفك) Treacher Collins syndrome

(mandibulofacial dysosotosis) يتميز بنقص التنسُّج الوجنـي بسبب قصور نماء العظام الوجنيّة، وبنقص تنسُّج الفك السفلي، وبشقوق جفنية مائلة للأسفل، وبثلامات الجفن السفلي، وبآذان خارجية مشوّهة (الشكل 16.15آ) يُورَّث تريتشر كولينـز على شكل خلّة Trait صبغية جسدية سائدة، مع أن 60% منها تنشأ كطفرات جديدة. وعلى أي حال يمكن إحداث نُسخ مظهرية منها في حيوانات المختبر بعد تعريضها لجرعات إمساخيّة من حمض الريتينويك، مما يوحي إلى أنّ بعض الحالات عند البشر يمكن أن تنجم عن الماسخات.

متوالية روبن Robin sequeno يمكن أن تحدث على نحو مستقل أو مرافقة لمتلازمات وتشوهات أخرى. ومثل متلازمة تريتشر، تُغيّر متوالية روبن بنـى القوس الأولى، ويُصاب نماء الفك السفلي إصابة وخيمة. ويوجد عند الرضيع عادة ثالوث من صغر الفك السفلي والحنك المشقوق، وتدلّي اللسان (لسان بتوضع خلفي) (الشكل B 16.15) يمكن أن تكون متوالية روبن بسبب عوامل وراثية و/ أو بيئية. ويمكن أن تحدث أيضاً كتشوه، مثلاً عندما تنضغط الذقن على الصدر في حالات قلّة الصّاء (قلة السائل السّلَوي). يتضمن العيب الأوّلي نمواً ضعيفاً للفك السفلي ولذا يفشل اللسان المتوضع للخلف في التدلي من بين الرفوف الحنكية مما يمنع التحامهما. تحدث متوالية روبن في حوالي 8500/1 ولادة.

شذوذ دي جورج DiGeorge anomaly يحدث عند حوالي (1) من بين 2000 إلى 3000 ولادة ويمثّل المثال الأوخم في مجموعة من الاضطرابات التـي تشمل أيضاً **المتلازمة الحفافية القلبية الوجهية (VCFS) ومتلازمة الشذوذات الوجهية والجذع المخروطي** (الشكل 16.15ج) وجميع هذه الاضطرابات هي جزء من طيف يدعى **CATCH22** لأنها تتضمّن عيوباً قلبية، ووجوهاً شاذّة، ونقص تنسُّج توتـي وحنكاً مشقوقاً، ونقص كالسيوم الدم، وهي نتيجة لخَبْن deletion على الذراع الطويل للصبغي الجسدي 22 (22q11). والمرضى المصابون بشذوذ داي جورج الكامل لديهم نقص مناعة، ونقص كالسيوم الدم ومآل (إنذار) سيء. وتحدث العيوب بسبب النماء الشاذ لخلايا العرف العصبـي والتـي تسهم في تشكيل جميع البنـى المصابة. بالإضافة للأسباب الوراثية (الجينية) فإنّ التعرّض للريتينوئيدات (فيتامين A) والكحول والسكري الوالدي يمكن أن يحدث هذه العيوب.





الشكل 16.15: مرضى مصابون بعيوب قحفية وجهية يعتقد أنها نشأت بسبب أذيّات للخلايا العرفية العصبية. آ. متلازمة تريتشير كولينـز (خلل تعظم الوجه والفك). لاحظ ضعف نماء العظام الوجنية، وصغر الفك السفلي، والآذان المشوّهة. **ب**. متوالية روبن. لاحظ الفك السفلي الصغير جداً (صغر الفك) ج. شذوذ دي جورج إضافة للعيوب القحفية الوجهية من مثل فرط التّباعد وصغر الفم فإنّ لدى هؤلاء الأشخاص غياباً جزئياً أو تاماً للتوتة. **د**. صغر نصف الوجه (طيف عينـي أذنـي فقري أو متلازمة غولدنار).

صغر نصف الوجه (طيف عينـي أذنـي فقري, متلازمة غولد نهار) Hemifacial microsomia (oculoauriculovertebral spectrum, Goldenhar syndrome) يشمل عدداً

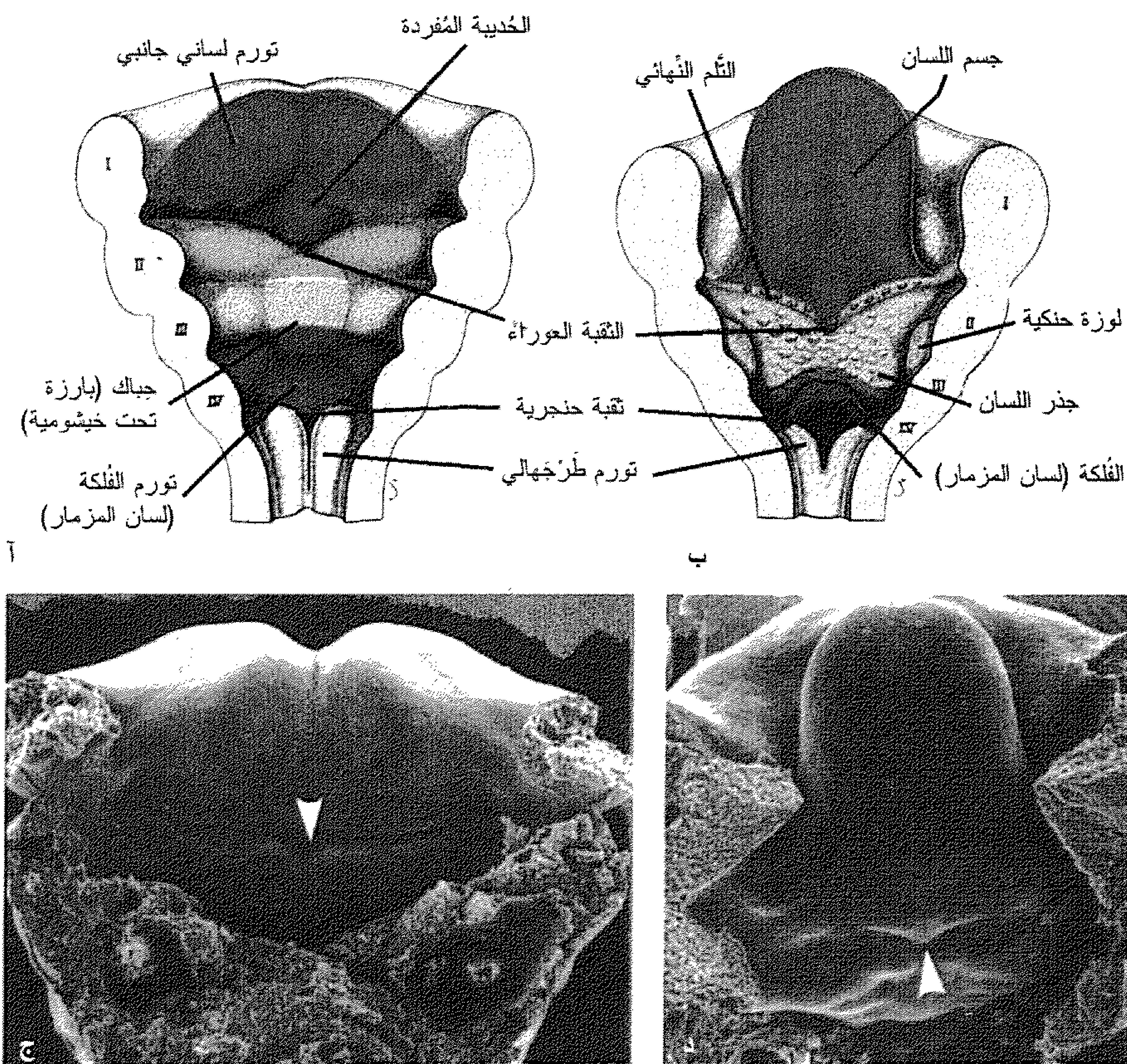
من الشذوذات القحفية الوجهية التـــي عادة ما تصيب عظم الفك العلوي والصدغي والوجنـــي، والتـــي تكون صغيرة ومسطحة مع وجود عيوب في الأذن (انعدام الأذن، صغر صيوان الأذن) والعين (أورام وكيسات جلدانيّة في المقلة) والفقرات (فقرات ملتحمة وفقرات نصفيّة والسِّنسنة المشقوقة) كثيراً ما تشاهد عند هؤلاء المرضى (الشكل 16.15د) ويوجد اللاّتناظر في 65% من الحالات، التـــي تحدث في 6500/1 ولادة. وتشمل التشوهات الأخرى، التـــي تحدث في 50% من الحالات الشذوذات القلبية مثل رباعيّة فالو وعيوب الحاجز البطينـــي. وأسباب صغر نصف الوجه غير معروفة.

اللّسان Tongue

يظهر اللسان عند الجنين بعمر (4) أسابيع تقريباً على شكل **تورمين لسانيين وحشيين وتورّم إنسي** واحد هو **الحديبة المفردة** (الشكل 17.15آ وج) تنشأ هذه التورّمات الثلاثة من القوس البلعومية الأولى. يتشكل تورّم متوسط ثانٍ هو **الحباك**، أو **البارزة تحت الأقواس الخيشومية**، يتشكّل بالأديم المتوسط للقوس البلعومية الثانية والثالثة وجزء من الرابعة، وأخيراً يتشكّل تورم متوسّط ثالث بوساطة الجزء الخلفي للقوس الرابعة، يُميّز نماء **لسان المزمار**. وتوجد خلف هذا التورم مباشرة الفوهة الحنجرية والتـــي تحاط **بالتورمات الطرجهالية** (الشكل 17.15آ وج).

عندما يزداد حجم التورمات اللّسانية الجانبية، فهي تنمو فوق الحديبة المفردة وتمتزج معها مشكلة الثلثين الأماميين أو جسم اللّسان (الشكل 17.15ب ود) ولما كانت المخاطية المغطية لجسم اللّسان تنشأ من القوس البلعومية الأولى **فالتعصيب الحسّي** لهذه المنطقة يأتـــي من **الفرع الفكي السفلي للعصب الثلاثي التوائم**. وينفصل جسم اللسان عن الثلث الخلفي بأخدود بشكل حرف V هو **التّلم الانتهائي** (الشكل 17.15ب ود).

ينشأ الجزء الخلفي أو جذر اللّسان من القوس البلعومية الثانية والثالثة وجزء من الرابعة. توحي حقيقة أنّ **التعصيب الحسّي** لهذا الجزء من اللسان يأتـــي من **العصب اللسانـــي البلعومي** إلى أن نسيج القوس الثالثة ينمو فوق نسيج القوس الثانية.



الشكل 17.15: الجزء البطناني من الأقواس البلعومية مشاهدة من الأعلى وتظهر نماء اللّسان. من 1 إلى 4. الأقواس البلعومية المقطوعة. آ. (5) أسابيع (تقريباً 6 مم) **ب**. (5) أشهر لاحظ الثقبة العوراء، وموضع منشأ بداءة الدرقية. **ج** و**د**. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لمراحل مشابهة من نماء اللّسان في جنين بشري. يُعلّم الانخفاض موضع الثقبة العوراء (رؤوس الأسهم).

أما لسان المزمار (الفلكة) والجزء الخلفي الكبير من اللسان **فتُعصَّب بالعصب الحنجري العلوي** من القوس الرابعة. ويمكن لبعض عضلات اللسان أن تتمايز في موضعها، لكن يشتق معظمها من أرومات عضلية تنشأ في **الجسيدات القذالية** وبذلك تعصّب عضلات اللّسان **بالعصب تحت اللّسان**.

يسهل فهم التعصيب الحسّي العام للّسان. إذ يُعصَّب الجسم بالعصب مثلّث التوائم، وهو عصب القوس الأولى، ويُعصَّب عضل الجذر بالعصب اللّساني البلعومي وبالعصب المبهم،

وهي أعصاب القوسين الثالث والرابع، على التوالي. أما **التعصيب الحِسّي الخاص (حاسّة الذّوق)** للثلثين الأماميين للّسان فيتم عن طريق الحبل الطبلي فرع **العصب الوجهي**، بينما يُعصَّب الثلث الخلفي بالعصب اللّسانـي البلعومي.

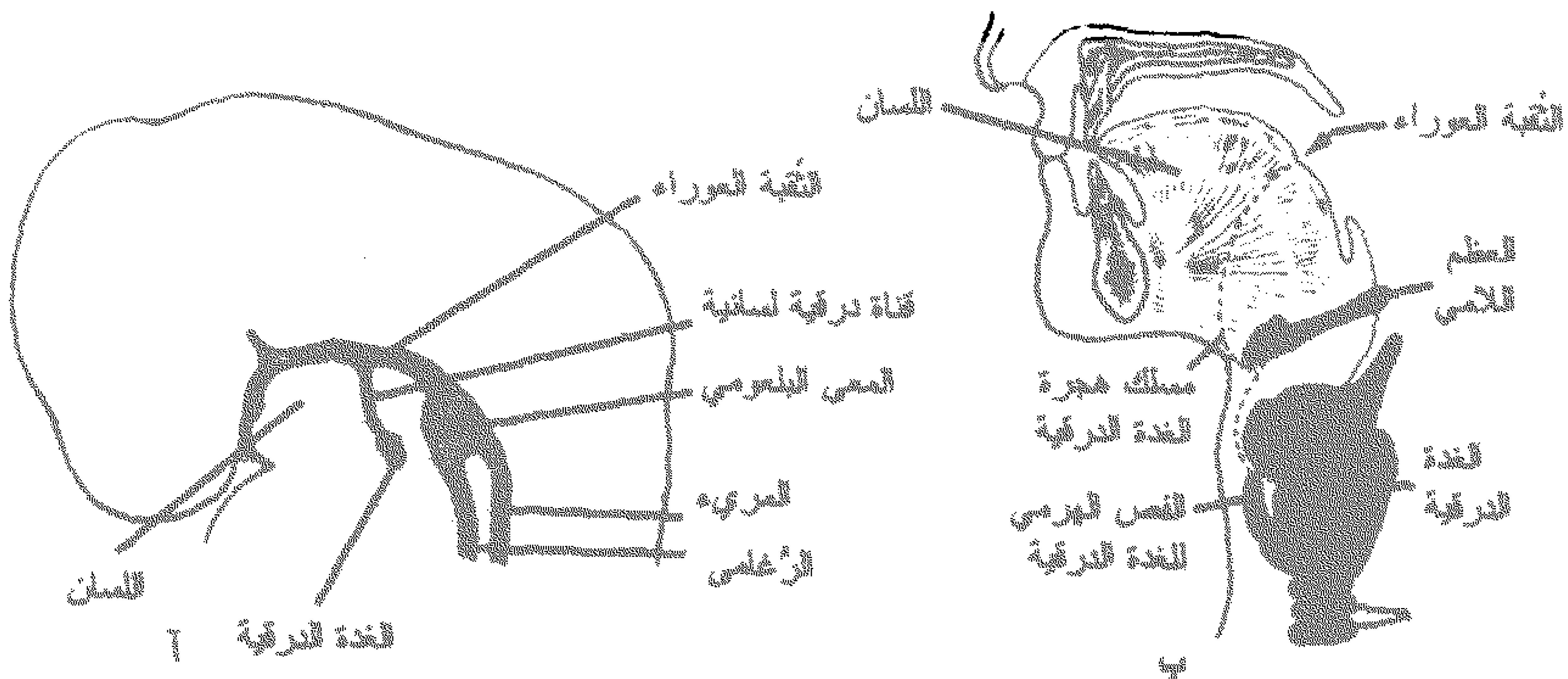
علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

التصاق اللّسان Tongue – tie

لا يكون اللّسان في التصاق اللّسان حراً عن أرضية الفم. يحدث تنكّس خلوي شديد في الحالة السويّة، ويكون اللّجام مجرّد نسيج يُعلّق اللّسان إلى أرضية الفم. يمتد اللجام إلى ذروة اللّسان في الشكل الأشيع من التصاق اللّسان.

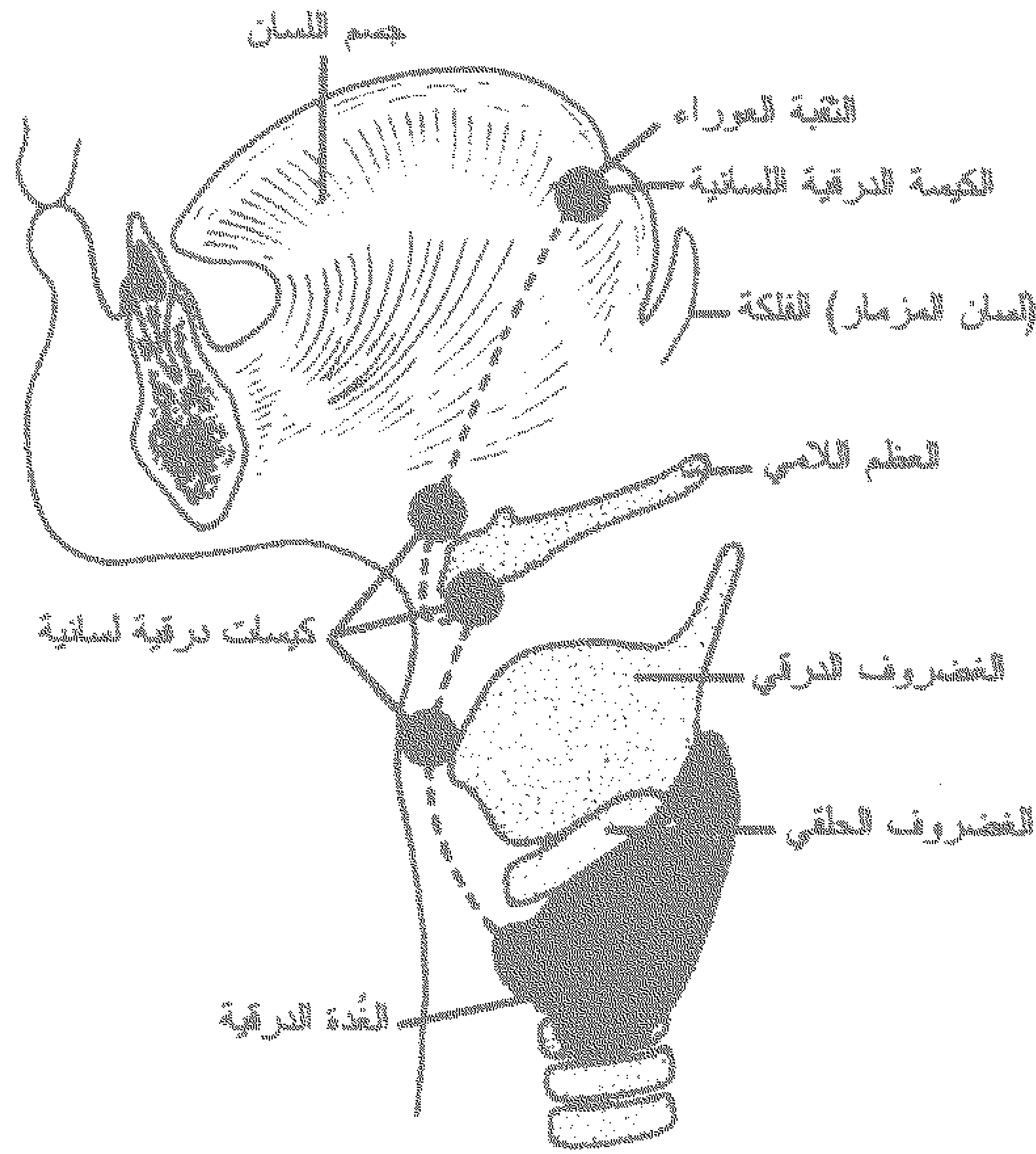
الغدّة الدّرقيّة Thyroid Gland

تظهر الغدة الدرقية على شكل تكاثر ظهاري في أرضيّة البلعوم بين الحديبة المفردة والحباك عند نقطة يشار إليها لاحقاً **بالثقبة العوراء** (الشكلان 17.15 و18.15آ) ومن هنا تنـزل الدرقية أمام المعي البلعومي على شكل رتج ذي فِصّين (الشكل 18.15) وتبقى الدرقية خلال هذه الهجرة، متصلة باللّسان بقناة ضيقة هي **القناة الدرقية اللّسانية**. تختفي هذه القناة فيما بعد.



الشكل 18.15: آ. تنشأ بداءة الدّرقية على شكل رتج ظهاري على الخط المتوسّط للبلعوم ذنبياً مباشرة بالنسبة للحديبة المفردة. **ب**. موضع الغدّة الدرقية عند البالغ. الخطّ المتقطّع هو مسار الهجرة.

تنـــزل الدّرقية أمام العظم اللاّمي والغضاريف الحنجرية مع متابعة النماء، وتصل إلى موضعها النهائي أمام الرّغامى في الأسبوع السابع (الشكل 18.15ب) وبذلك يصبح لها برزخ ناصف صغير وفصّان جانبيان. تبدأ الدرقية عملها مع نهاية الشهر الثالث تقريباً، إذ تصبح الجريبات الأولى التـــي تحوي الغروانـــي Colloid مرئية في هذا الوقت. وتنتج **الخلايا الجريبية الغراونـــي** الذي يعمل كمصدر **للتيروكسين Thyroxine والتري إيودوتيرونين Triiodothyronine**. أما الخلايا المجاورة للجريب أو **خلايا C** المشتقّة من **الجسم الخيشومي** (الشكل 10.15) فتعمل كمصدر للكالسيوم.



الشكل 19.15: تكوُّن الكيسات الدرقية اللّسانية. وأكثر ما توجد في ناحية اللاّمي، قريبة من الخطّ المتوسّط دائماً.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

القناة الدرقية اللسانية والشذوذات الدرقية

Thyroglossal Duct and Thyroid Abnormalities

يمكن للكيسة الدرقية اللسانية أن تتوضع في أيّ نقطة على طول مسار هجرة الغدة الدرقية، لكنها تكون دائماً قرب الخطّ المتوسّط للعنق midline أو فوقه. وكما يدّل اسمها

فهي بقاوة كيسيّة للقناة الدرقية اللسانية. ومع أنّ حوالي 50% من هذه الكيسات تكون قريبة من جسم العظم اللاّمي أو أسفله مباشرة. (الشكلان 19.15 و20.15) فإنّها يمكن أن توجد أيضاً عند قاعدة اللّسان أو قريبة من الغضروف الدّرقي. وتتصل أحياناً الكيسة الدّرقية اللسانية إلى الخارج بوساطة قناة ناسوريّة، هو **النّاسور الدّرقي اللّساني**. وينشأ مثل هذا الناسور عادةً ثانوياً بعد تمزّق كيسة، ولكن يمكن أن يوجد عند الولادة.

نسيج درقي زائغ aberrant thyroid tissue يمكن أن يوجد في أي نقطة على طول مسار نزول الغدّة الدّرقية. ويشيع وجوده في قاعدة اللّسان، مباشرة خلف الثقبة العوراء. وهو معرض للإصابة بالأمراض نفسها التي يمكن أن تصيب الغدة الدرقية ذاتها.

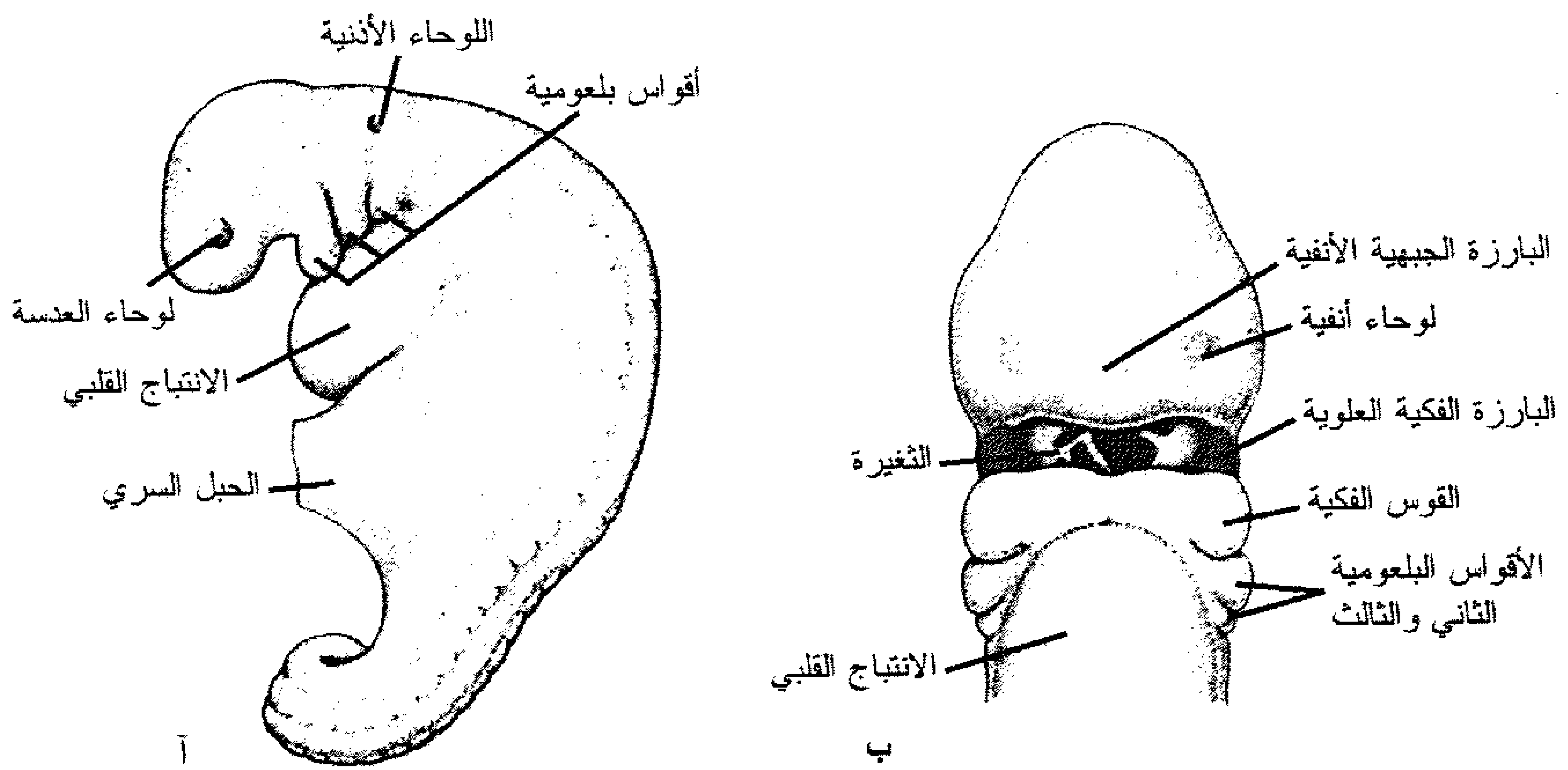


الشكل 20.15: كيسة درقية لسانية. يمكن أن توجد هذه الكيسات وهي بقاوة للقناة الدّرقية اللّسانية, في أي مكان على طول مسار هجرة الغدّة الدّرقية. ويشيع وجودها خلف قوس العظم اللاّمي وأهم ميزة تشخيصية لها هو موضعها على الخط المتوسّط.

الوجه Face

تظهر مع نهاية الأسبوع الرّابع، **البروزات الوجهيّة** والتي تتألف بصفة أوّلية من اللّحمة المتوسّطة المشتقّة من العرف العصبي وتتشكّل على نحو رئيسي بوساطة الزوج الأوّل من الأقواس البلعوميّة. يمكن تمييز **بروزات الفك العلوي** وحشي الثّغيرة Stomadeum، ويمكن

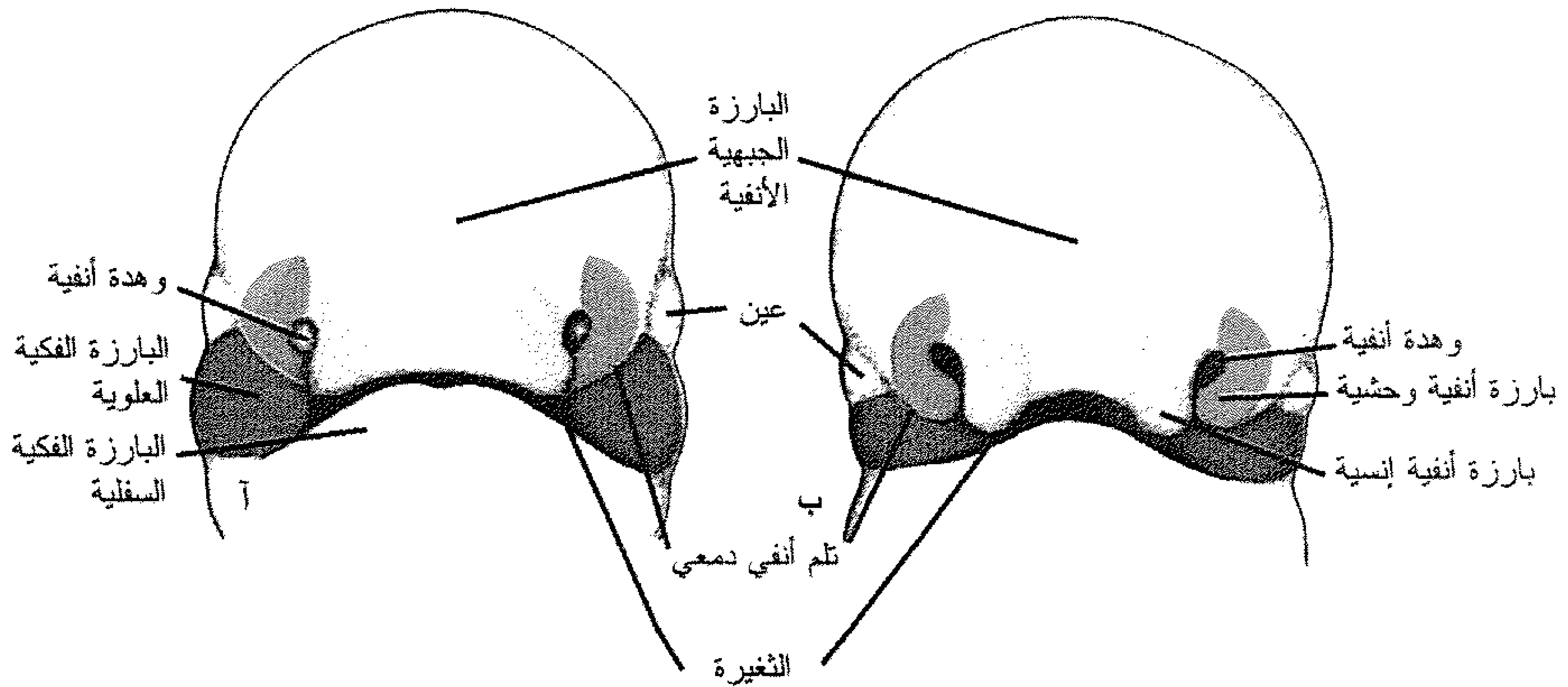
تمييز **بروزات الفك السّفلي** في الناحية الذنبية لهذه البنية (الشكل 21.15). أما **البارزة الجبهية الأنفية**، المتشكّلة بتكاثر اللحمة المتوسطة بطنانياً نسبة للحويصلات الدّماغية، فتشكّل الحافة العلوية للثغيرة. وتوجد على جانبـــي البارزة الجبهية الأنفية، ثخانة موضّعة من الأديم الظّاهرة السّطحي، هي **اللوحاءات الأنفية (الشّميّة)** والتـــي تنشأ تحت تأثير تحريضي للجزء البطنانـــي من الدّماغ (المقدّم) (الشكل 21.15).

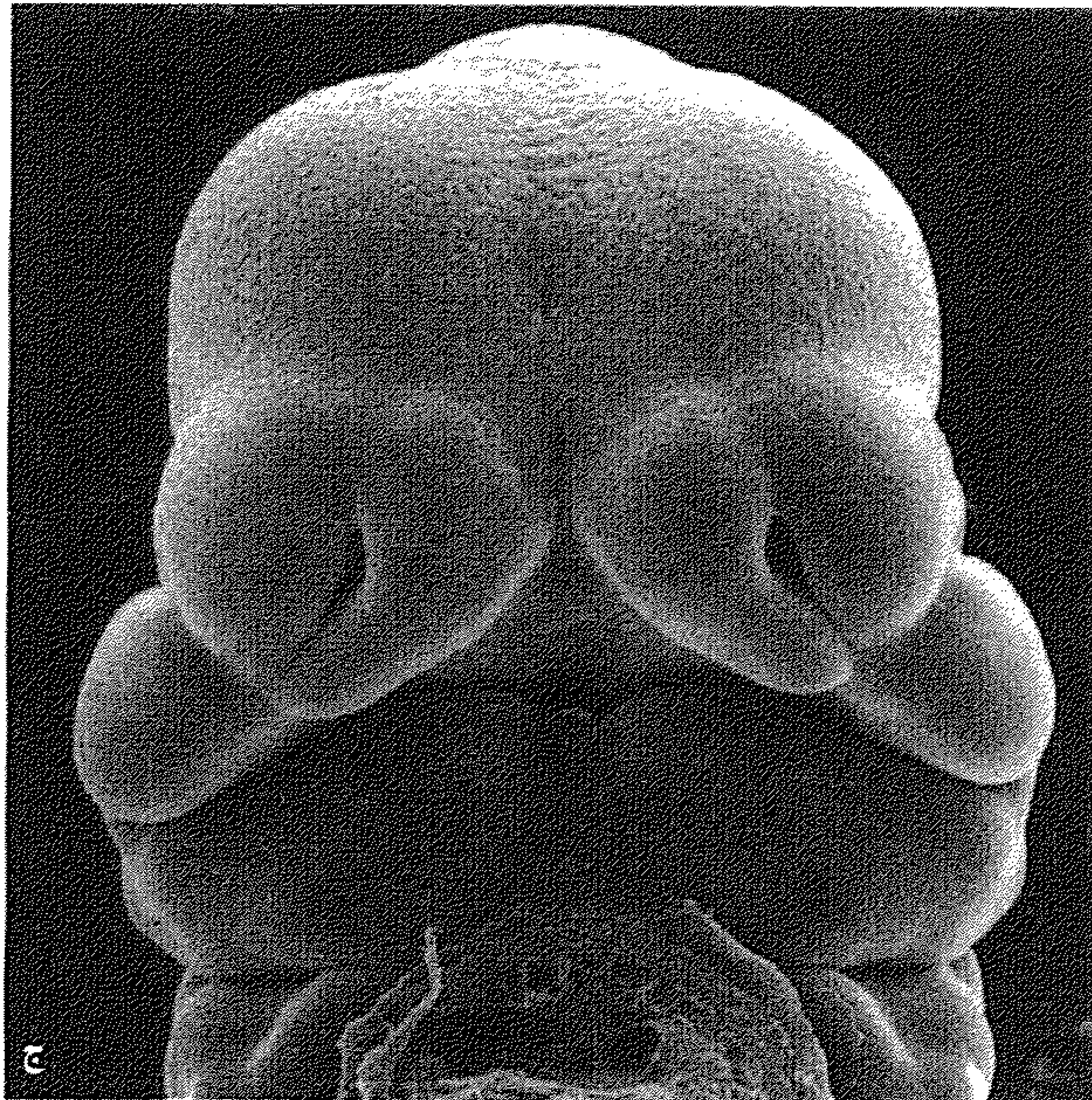




الشكل 21.15: آ. منظر جانبـــي لجنين في نهاية الأسبوع الرّابع، يُظهر موضع الأقواس البلعومية. **ب**. منظر أمامي لجنين بعمر 4.5 أسبوعاً يُظهر البروزات الفكيّة العلوية والفكية السّفلية. اللوحاءات الأنفيّة مرئية على جانبـــي البارزة الجبهيّة الأنفيّة. ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسيّة لجنين بشري في مرحلة مشابهة لما يوجد في ب.

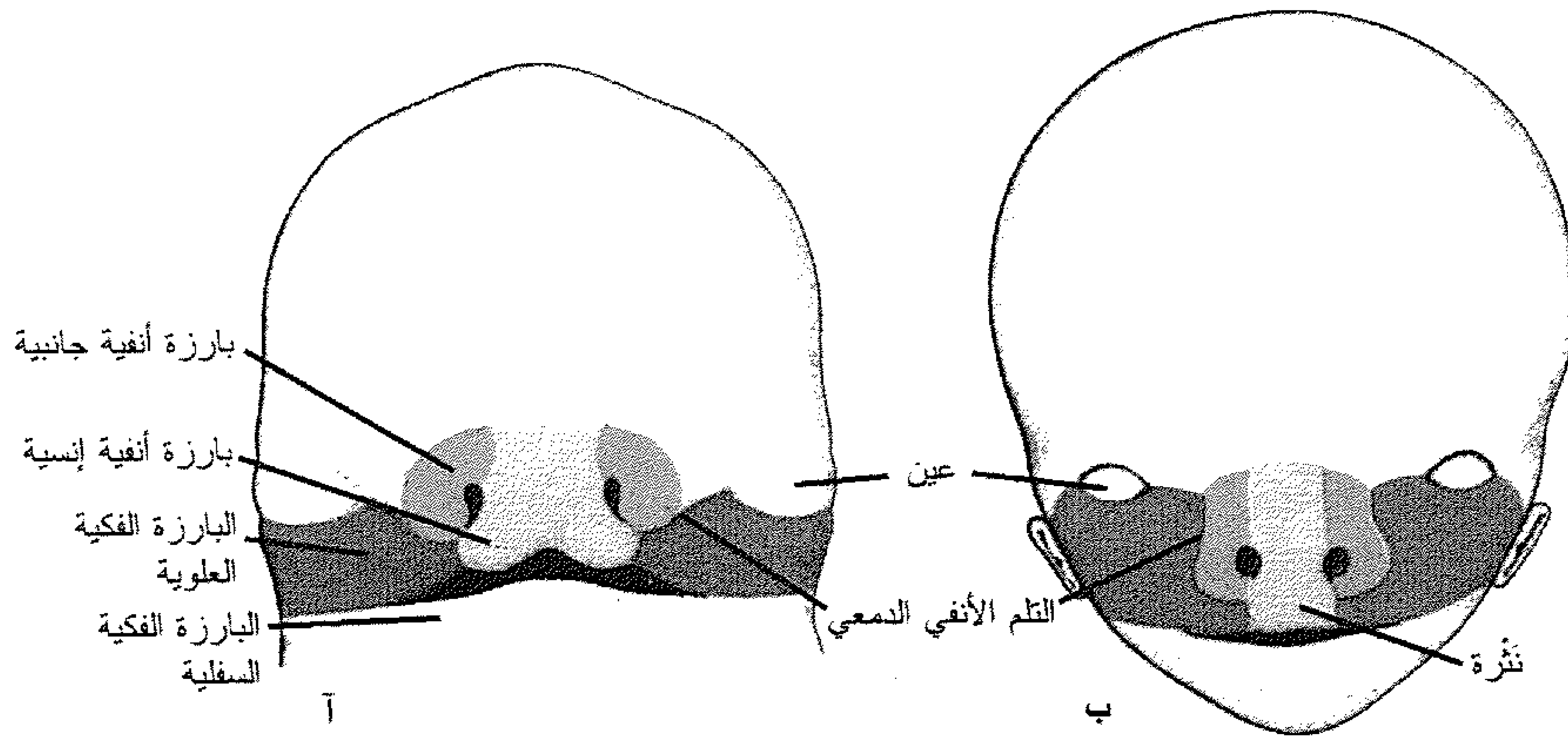
تندلق اللوحاءات الأنفيّة خلال الأسبوع الخامس لتشكّل **الوهدات الأنفية nasal pits** وتُخلّق بفعلها هذا حافةً من نسيج يحيط بكل وهدة ويشكّل **البارزة الأنفيّة**. أما البروزات على الحافة الخارجية للوهدات فهي **البروزات الأنفيّة الجانبية**، وأما على الحافّة الداخلية فهي **البروزات الأنفية الإنسية** (الشكل 22.15).

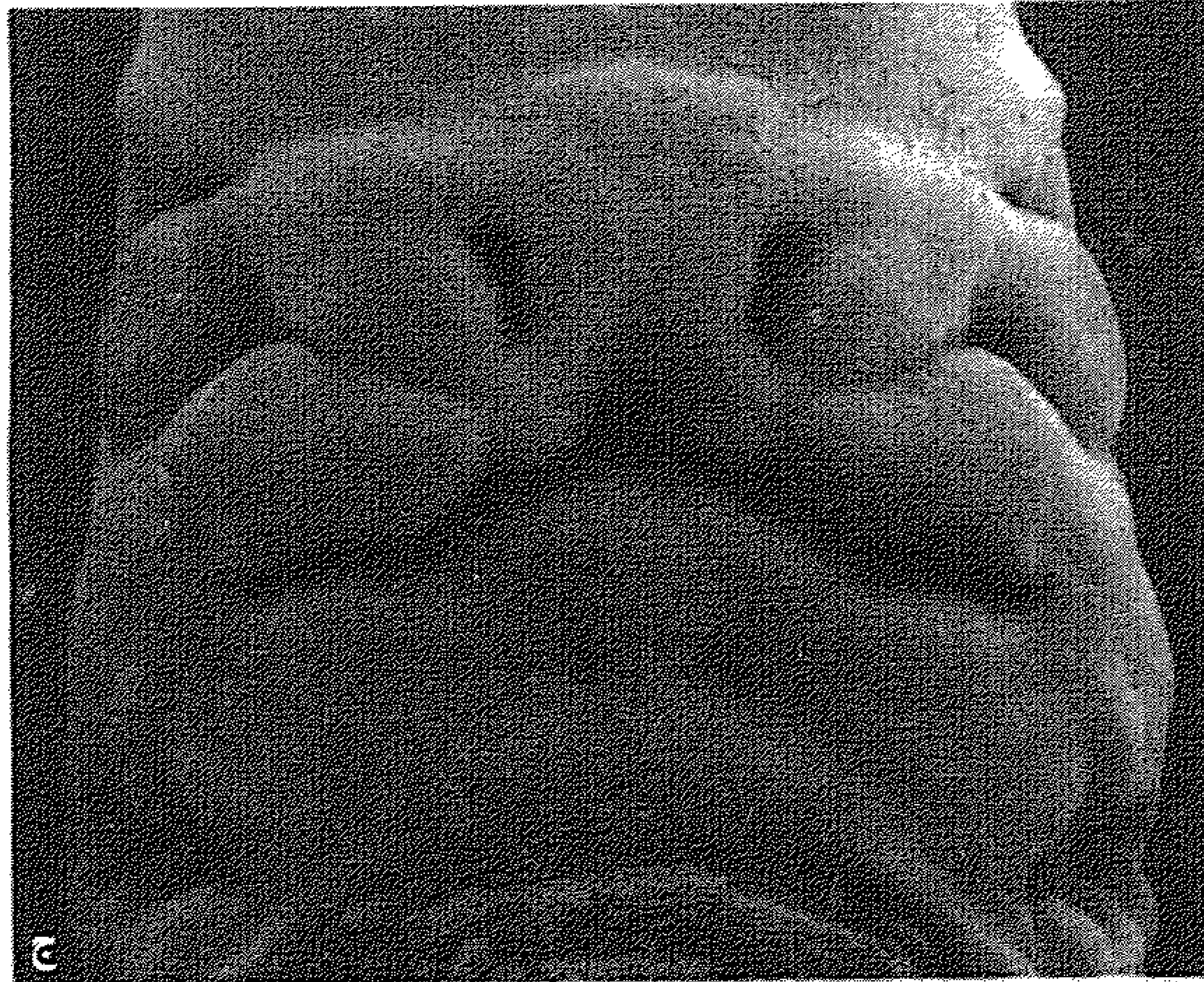




الشكل 22.15: منظر جبهي أمامي للوجه. آ. جنين (5) أسابيع, **ب**. جنين (6) أسابيع. البروزات الأنفية مفصولة تدريجياً عن البارزة الفكية العلوية بأتلام عميقة. ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة مشابهة للمرحلة في **ب**.

تستمر البروزات الفكية العلوية في ازدياد حجمها خلال الأسبوعين التاليين وتنمو إنسياً في الوقت نفسه، ضاغطة البروزات الأنفية الإنسية باتجاه الخطّ المتوسّط، وبذلك يختفي الفلح مابين البروزات الأنفية الإنسية وبين بارزة الفك العلوي، ويلتحم الإثنان (الشكل 23.15) وهكذا تتشكّل الشفة العلوية من البارزتين الأنفيتين الإنسيتين والبارزتين الفكيّة العلوية. ولا تشارك البروزات الأنفية الوحشية في تشكيل الشفة العلوية. تتشكّل الشفة السُّفلية والحنك من البروزات الفكية السّفلية التـــي تندمج عبر الخط المتوسّط.





الشكل 23.15: منظر جبهي للوجه. آ. جنين (7) أسابيع, البروزات الفكية العلوية وقد التحمت مع البروزات الأنفية الإنسية **ب**. جنين (10) أسابيع. ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين بشري في مرحلة مشابهة لما يوجد في آ .

يفصل بين البروزات الفكيّة العلوية والأنفية الوحشية في البدء تَلمٌ عميق هو **التّلم الأنفي الدّمعي** (الشكلان 22.15 و23.15). أما الأديم الظاهر في أرضيّة هذا التّلم فيشكّل حبلاً ظهارياً صلباً ينفصل عن الأديم الظاهر المغطّي. بعد التّقنّي، يشكّل الحبل **القناة الأنفية الدّمعية**، وتَعْرُض نهايتها العلوية لتُشكّل **الكيس الدّمعي**. تندمج البروزات الفكية العلوية والأنفية الوحشية واحدة مع الأخرى بعد انفصال الحبل، وعندئذ تسير القناة الأنفية الدّمعية من الزاوية الإنسية للعين إلى الصّماخ السفلي لجوف الأنف، وتكبر البروزات الفكيّة العلوية لتشكّل **الخدّين والفكوك العلوية**.

يتشكّل **الأنف** من خمس بروزات وجهيّة (الشكّل 23.15): هي البارزة الجبهية والتـــي تُشكّل الجسر، والبروزات الأنفية الإنسية المندمجة والتـــي تشكّل العرف والذروة، وتشكّل البروزات الأنفية الوحشية الجوانب (الجناحين) (الجدول 2.15 ص 459).

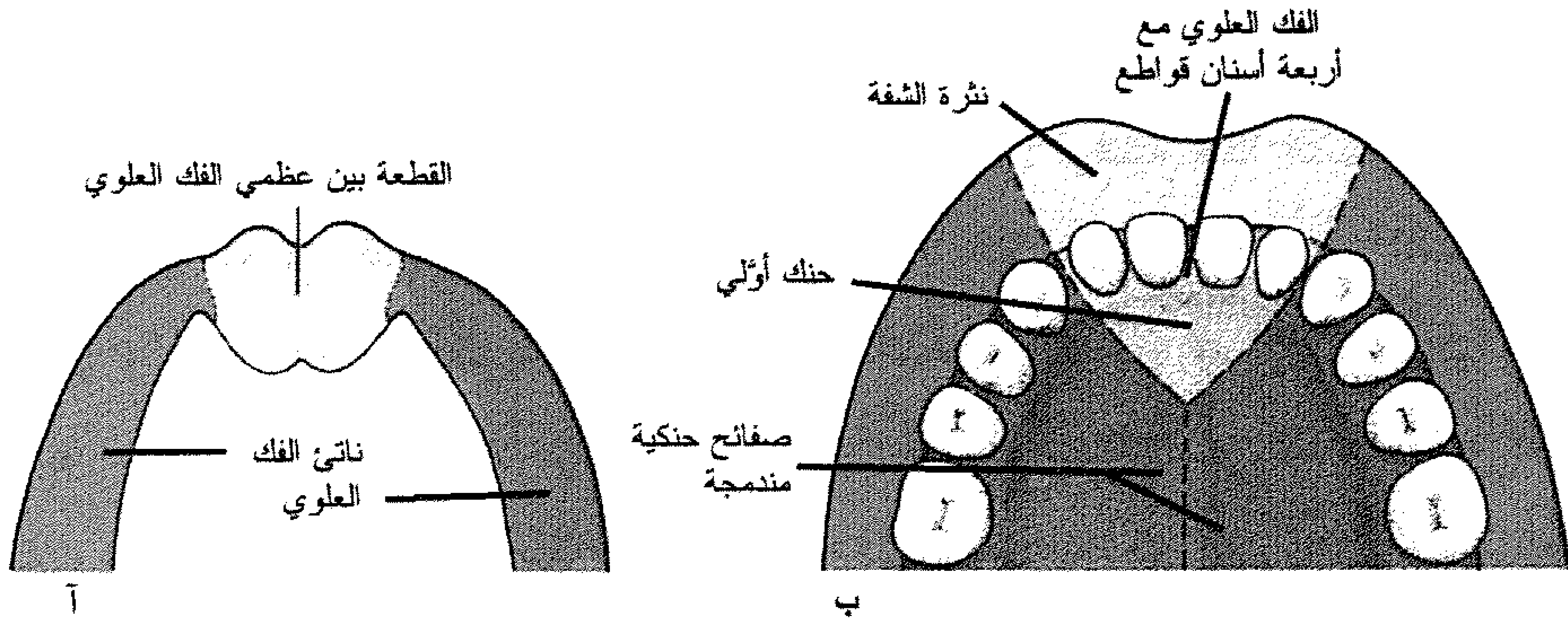
الجدول 2.15: البنـــى المشاركة في تشكيل الوجه

البارزة *	البنـــى المتشكّلة
الجبهية الأنفية	الجبهة، جسر الأنف، البارزتان الأنفيتان الوحشية والإنسية.
الفكية العلوية	الخدّان، الجزء الوحشي من الشفة العلوية
الأنفية الإنسية	نثرة الشفة العلوية، عُرف وذروة الأنف الأنف
الأنفية الوحشية	جناحا الأنف
الفكية السفلية	الشفة السفلية

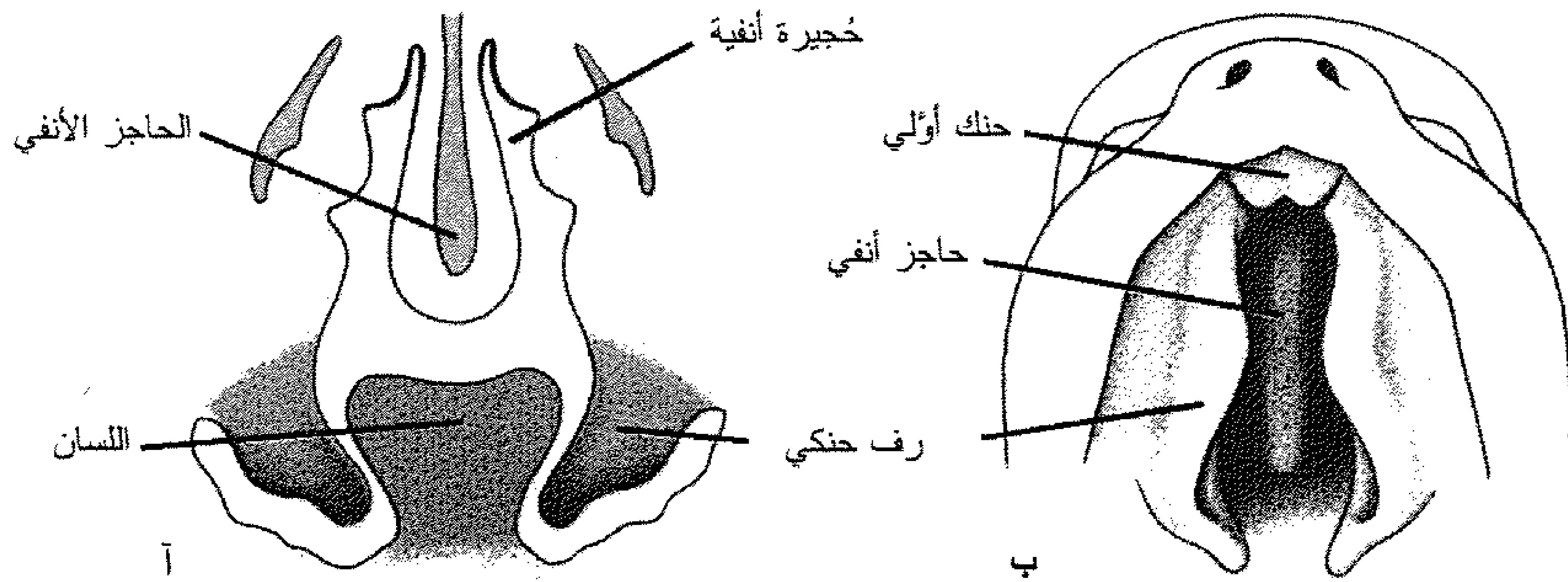
* البارزة الجبهية الأنفية هي بنية مفردة غير مزدوجة بينما تكون بقية البروزات زوجية.

القطعة بين عظمي الفك العلوي Intermaxillary segment

لا تمتزج البارزتان الأنفيتان الإنسيتان على السّطح فقط بل على المستوى العميق أيضاً نتيجة النمو الإنسي للبروزات الفكية العلوية، والبنية المتشكّلة بالبارزتين المندمجتين هي القطعة بين **عظمي الفك العلوي**. وتتألف من: (آ) **المكوّن الشفوي**: الذي يُشكّل نثرة philtrum الشفة العلوية. (ب) **مكوّن الفك العلوي**: الذي يحمل أربعة أسنان قواطع. (ج) **مكوّن حنكي** الّذي يشكّل الحنك الأوّلي المثلّث. (الشكل 24.15). تتمادى القطعة بين عظمي الفك العلوي مع الجزء المنقاري من الحاجز الأنفي الّذي يتشكّل بالبارزة الجبهية.



الشكل 24.15: آ. القطعة بين عظمي الفك العلوي والبروزات الفكية العلوية **ب**. القطعة بين عظمي الفك العلوي تعطي المنشأ لنثرة philtrum الشفة العلوية, الجزء الناصف من عظم الفك العلوي مع أسنانه القواطع الأربعة والحنك الأوّلي مثلثي الشكل.

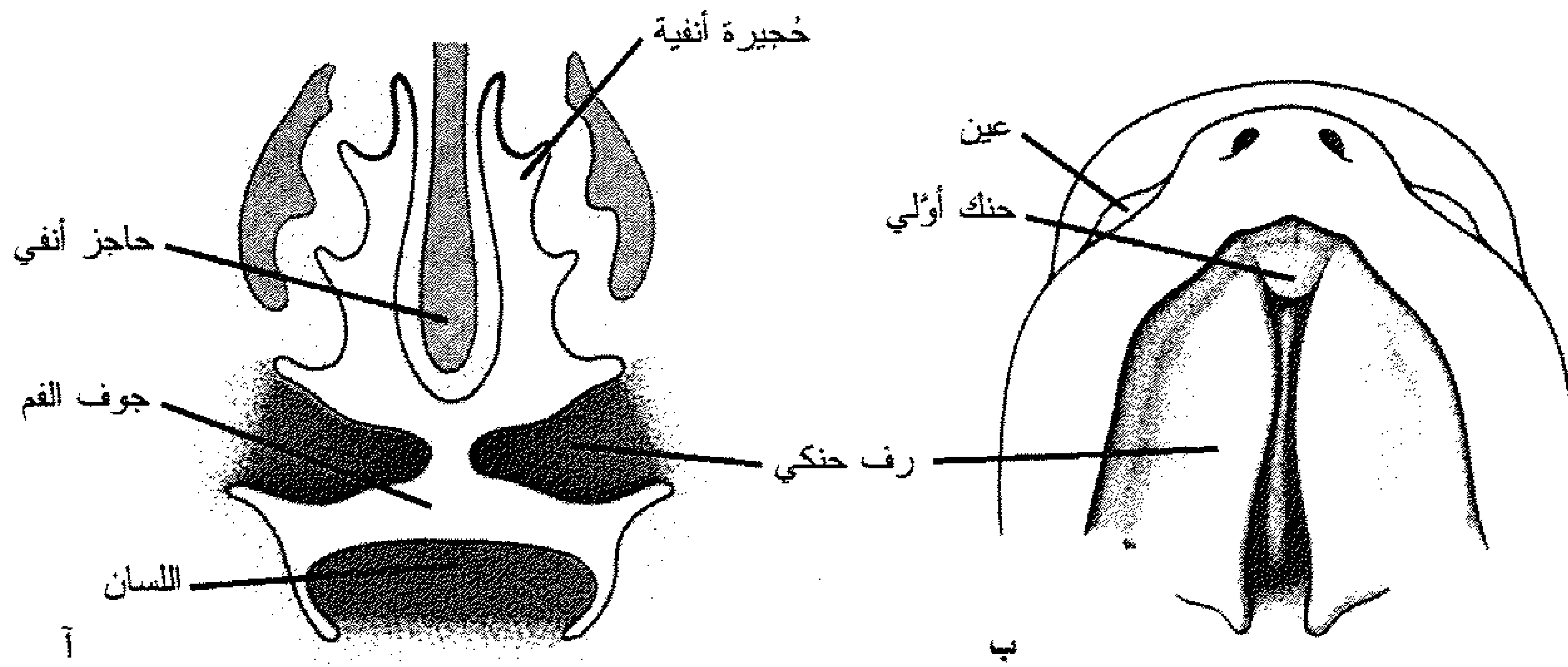


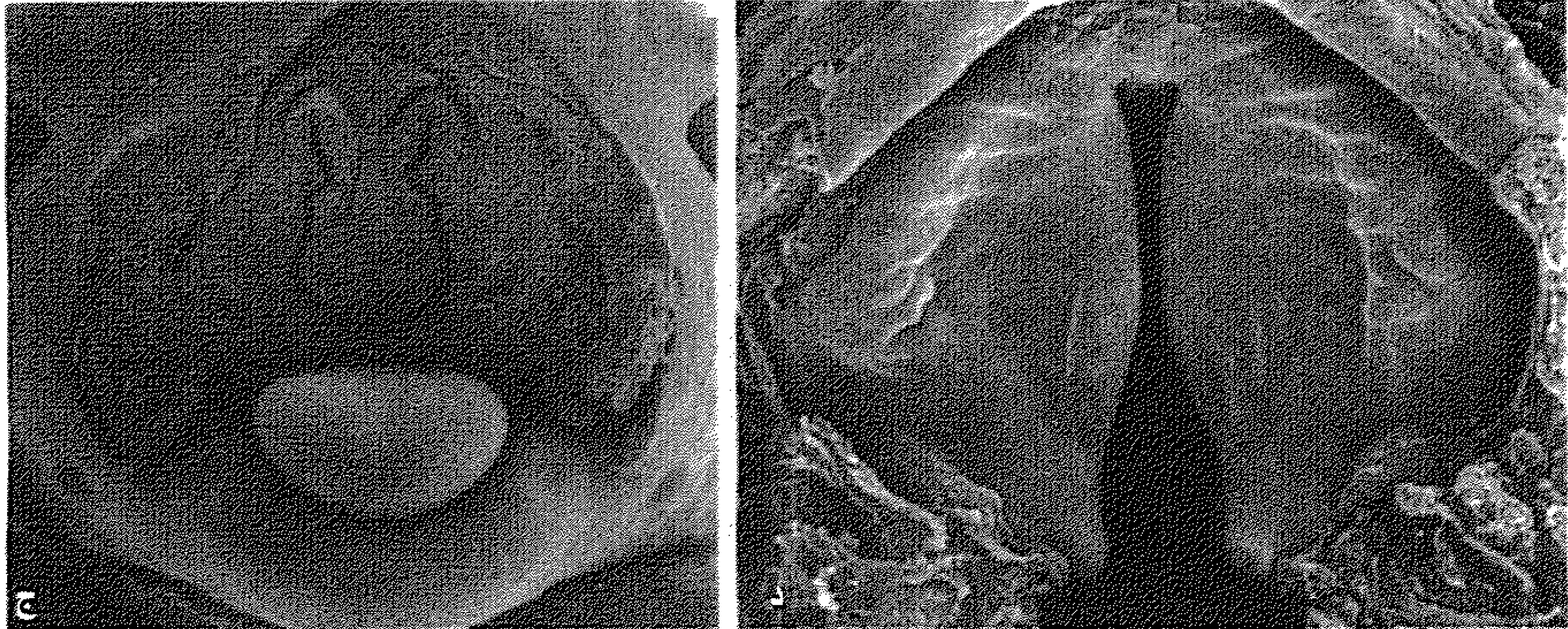


الشكل 25.15: آ. مقطع جبهي عبر رأس جنين بعمر 6.5 أسبوعاً. الرفوف الحنكية بوضع شاقولي على جانبـي اللّسان. **ب**. منظر بطنانـي للرفوف الحنكية بعد استئصال الفك السفلي واللّسان. لاحظ الفلوح بين الحنك المثلثي الأوّلي والرّفوف الحنكية، والتـي لا تزال شاقولية. ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة مشابهة لتلك في آ. **د**. الرّفوف الحنكية في مرحلة أكبر بقليل من الموجودة في **ب** الرفوف وقد ارتفعت ولكنها قد تباعدت كثيراً. الحنك الأوّلي وقد التحم مع الرفوف الحنكية الثانوية.

الحنك الثانوي Secondary palate

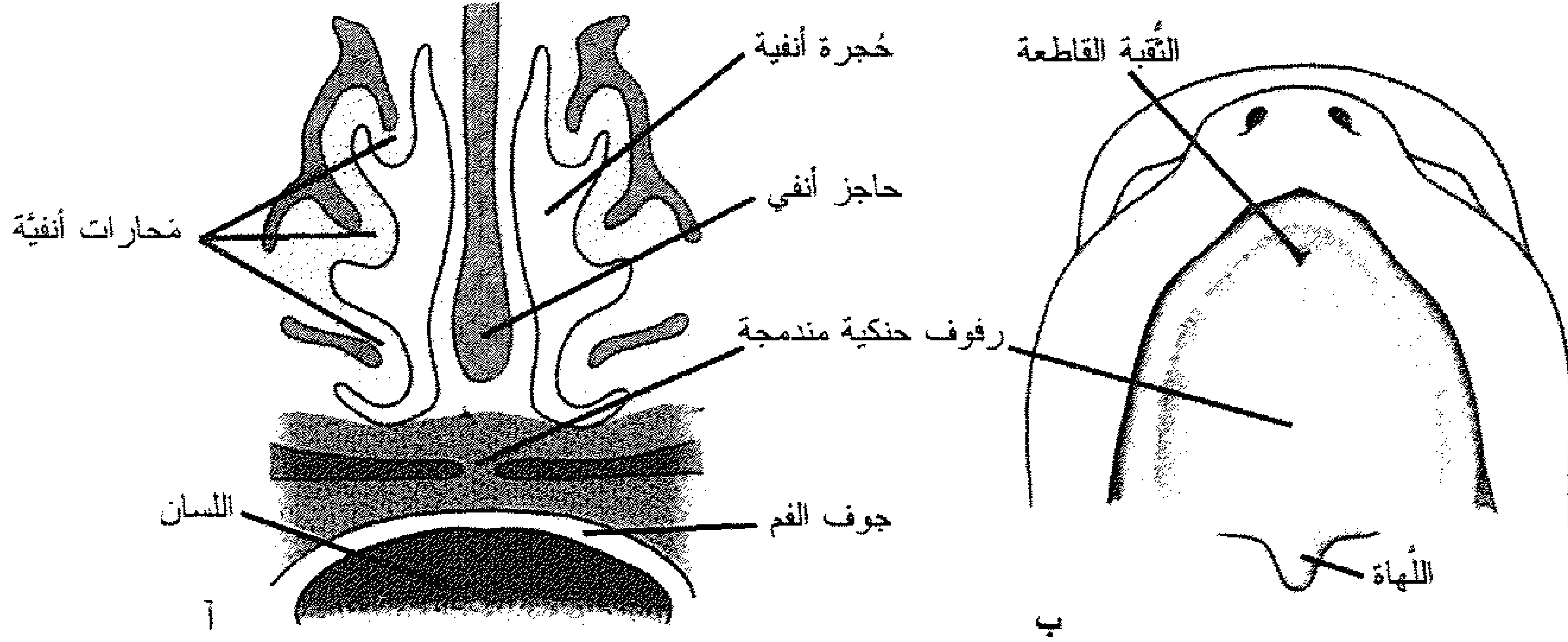
مع أنّ الحنك الأوّلي مشتق من القطعة بين عظمي الفك العلوي (الشكل 24.15) فإنّ الجزء الرئيسي من الحنك النّهائي يتشكّل بانتباتين على شكل الرّف من **البروزات الفكية العلوية**. وتظهر هذه الانتباتات، الرّفوف الحنكية، في الأسبوع السادس من النّماء وتتجه على نحو مائل للأسفل على جانبي اللّسان (الشكل 25.15). و تصعد الرفوف الحنكية في الأسبوع السّابع لتكتسب وضعاً أفقياً فوق اللسان وتلتحم، مشكّلة **الحنك الثانوي** (الشكلان 26.15 و27.15).

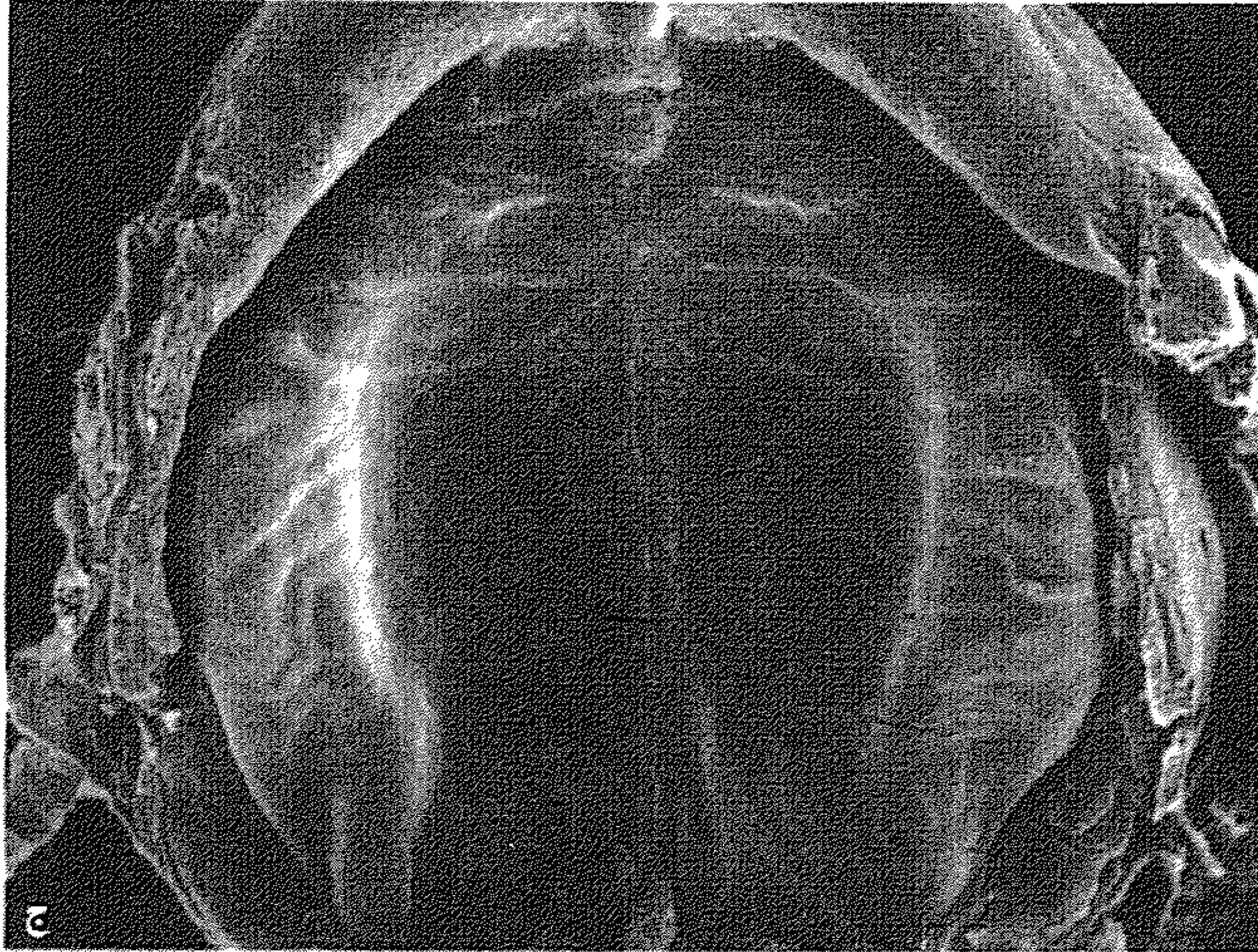




الشكل 26.15: آ. مقطع جبهي عبر رأس جنين بعمر 7.5 أسابيع. اللّسان وقد تحرّك للأسفل، والرفوف الحنكية قد وصلت إلى الوضع الأفقي. **ب**. منظر بطناني للرّفوف الحنكية بعد استئصال الفك السّفلي واللّسان. الرفوف أفقية. لاحظ الحاجز الأنفي. ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة مشابهة لما في آ. **د**. الرفوف الحنكية في مرحلة مشابهة لما في **ب**.

تلتحم الرّفوف في الأمام مع الحنك الأوّلي المثلثي الشكل، و**الثقبة القاطعة** هي علامة على الخط المتوسّط بين الحنكين الأوّلي والثانوي (الشكل 27.15ب). عندما تلتحم الرفوف الحنكية، ينمو الحاجز الأنفي للأسفل وينضم إلى الوجه الرأسي من الحنك المتشكّل حديثاً عندما تلتحم الرفوف الحنكية في الوقت نفسه (الشكل 27.15).





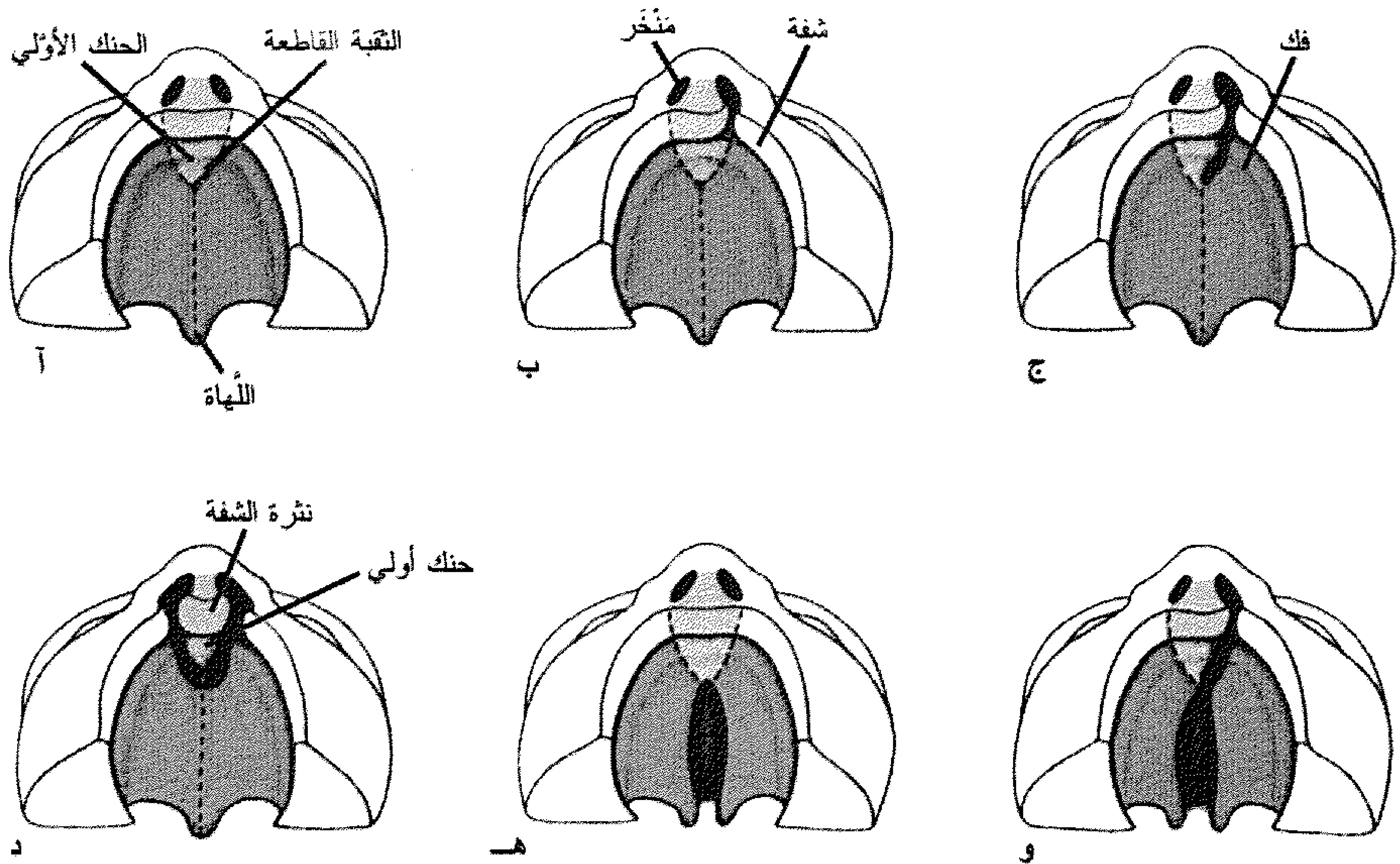
الشكل 27.15: آ. مقطع جبهي عبر رأس جنين بعمر 10 أسابيع. الرّفّان الحنكيان وقد التحما واحداً مع الآخر ومع الحاجز الأنفي. **ب**. منظر بطنانـــي للحنك. الثقبة القاطعة تُشكّل الخط الناصف بين الحنكين الأوّلي والثانوي ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسية للرفوف الحنكية لجنين فأر في مرحلة مشابهة لما في **ب**.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الفلوح الوجهيّة Facial clefts

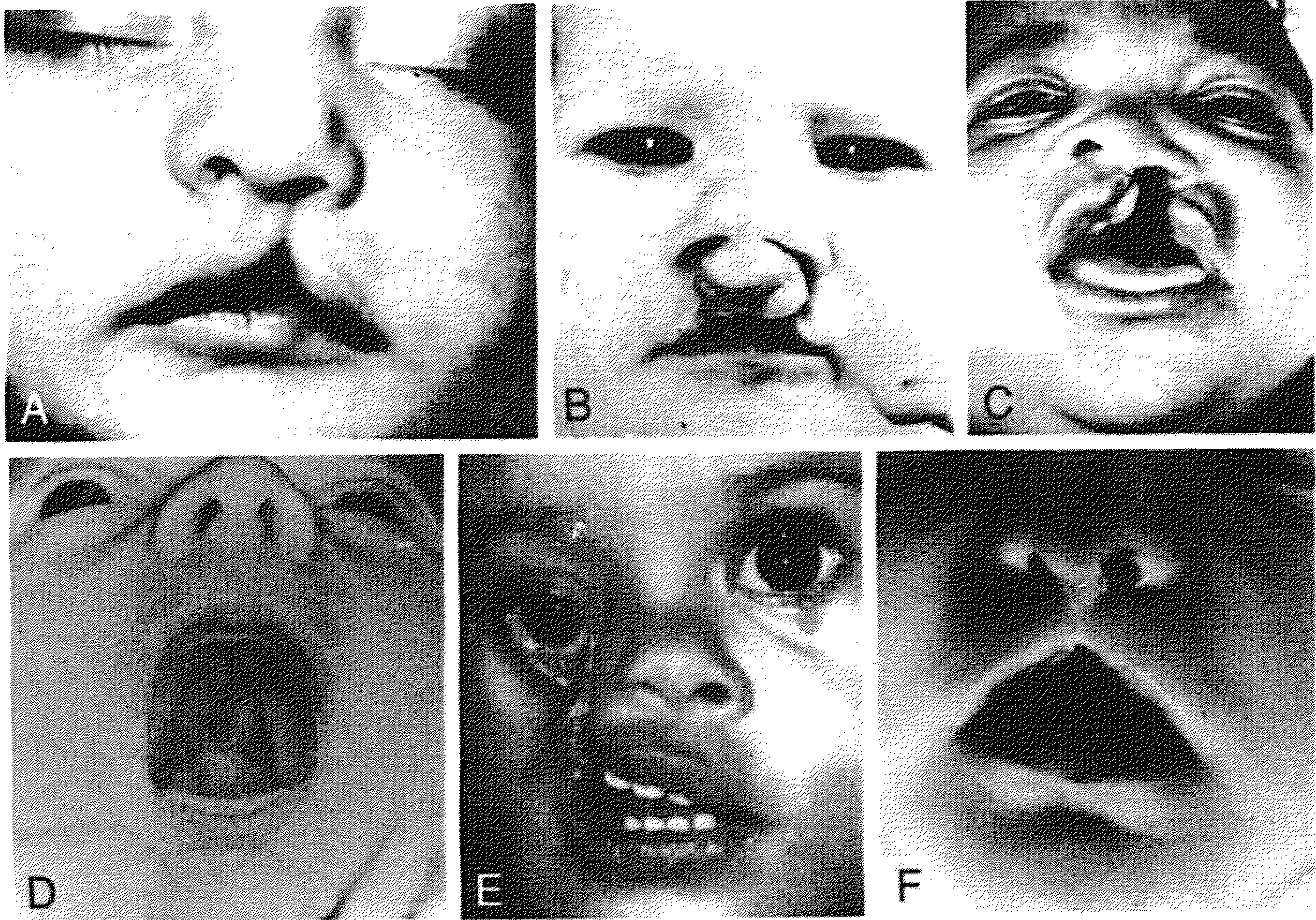
الشفة المشقوقة والحنك المشقوق هما من العيوب الشائعة التـــي تؤدي لمظهر وجهي شاذ

ونطق معيب. تعدُّ **الثقبة القاطعة** علامة التقسيم بين تشوهات الفُلوح **الأمامية والخلفية**. فتلك التـــي أمام الثقبة القاطعة تشمل **الشفة المشقوقة الجانبية**، و**الحنك العلوي المشقوق** والفلح بين **الحنكين الأوّلي والثانوي** (الشكلان 28.15ب ود و29.15آ وب) وتكون مثل هذه العيوب بسبب النقص التام أو الجزئي في التحام بارزة الفك العلوي مع البارزة الأنفية الإنسية في أحد الجانبين أو في كليهما. وتشكل التـــي تتوضع خلف الثقبة القاطعة **الحنكَ (الثانوي) المشقوقَ واللّهاةَ المشقوقةَ** (الشكلان 28.15هـــ و29.15ج ود)، وينجم الحنك المشقوق عن نقص التحام الرفوف الحنكية، والتـــي يمكن أن تكون بسبب صغر الرفوف، أو فشل الرفوف في الارتفاع، أو تثبيط عملية الإلتحام نفسها، أو فشل اللّسان في التدلي من بين الرفوف بسبب صغر الفك. أما الفئة الثالثة فتشكل بترافق الفلوح المتوضّعة في **الأمام** مع الفُلوح المتوضعة خلفياً نسبةً للثقبة القاطعة (الشكل 28.15و).



الشكل 28.15: منظر بطنانـــي للحنك واللّثة والأنف آ. سوي. **ب**. شفة مشقوقة في جانب واحد ويمتد الفلح إلى الأنف. ج. فلح وحيد الجانب يكتنف الشفة والفك وامتدّ إلى الثقبة القاطعة. **د**. فلح في الجانبين أصاب الشفة والفك. **هــ**. حنك مشقوق منعزل و. حنك مشقوق مترافق مع شفة مشقوقة أمامية وحيدة الجانب.

تتباين الفلوح الأمامية في وخامتها من عيب يكاد يكون مرئياً في حافة الشفة إلى امتداد واسع إلى الأنف (الشكل29.15 آ). يمتد الفلح في الحالات الوخيمة إلى مستوى أعمق، مشكّلاً فلح الفك العلوي وينشطر الفك العلوي كذلك بين السّن القاطع الوحشي والنّاب. وكثيراً ما يمتد مثل هذا الفلح إلى الثقبة القاطعة (الشكل 28.15ج ود). وبطريقة مماثلة تراوح الفلوح الخلفية في وخامتها من انشطار كامل الحنك الثانوي (الشكل 29.15د) إلى انشطار اللّهاة فقط.



الشكل 29.15: آ. شفة مشقوقة غير كاملة. **ب**. شفة مشقوقة ثنائية الجانب. **ج**. شفة مشقوقة وفك مشقوق, والحنك المشقوق. **د**. حنك مشقوق منعزل. **هـ**. فلح وجهي مائل. **و**. شفة مشقوقة على الخط المتوسّط.

تنجم **الفلوح الوجهية** عن فشل بارزة الفك العلوي بالاندماج مع البارزة الأنفية الوحشية الموافقة. وعندما يحدث ذلك، تنكشف عادة القناة الأنفية الدّمعية إلى السطح (الشكل 29.15هـ).

التَلَم النّاصف (الشفة المشقوقة الناصفة) هي شذوذ نادر، ينجم عن الاندماج غير التام

للبارزتين الأنفيتين الإنسيتين في الخط الناصف. عادة ما يترافق الشذوذ بتَلَم عميق بين الجانبين الأيمن والأيسر للأنف (الشكل29.15و). وغالباً ما يكون الرّضّع المصابون بفلوح الخطّ الناصف متخلفين عقلياً ويمكن أن تكون لديهم شذوذات دماغية تشمل درجات مختلفة من فقدان بنـــى الخط المتوسّط. يمكن أن يكون فقدان نسيج الخط المتوسّط شديداً بحيث تلتحم البطينات الجانبية (**اندماج مُقدّم الدّماغ**). تحدث هذه العيوب باكراً جداً أثناء النماء في بداية تكوّن العُصَيْبة neurula (19-21 يوماً) في وقت تكوُّن الخط الناصف للدّماغ المُقدَّم.

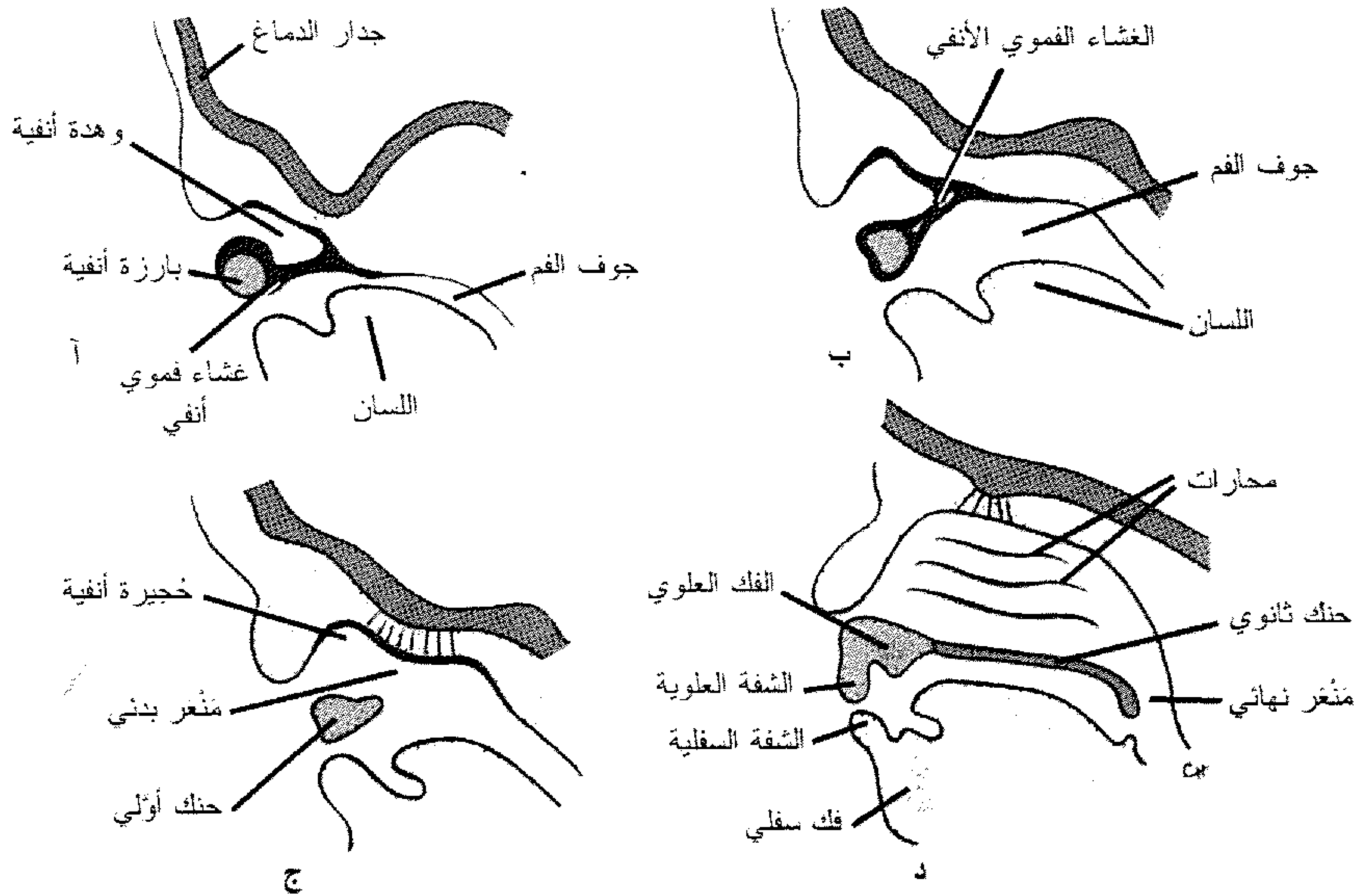
إنَّ معظم حالات الشفة المشقوقة والحنك المشقوق متعددة العوامل. تحدث الشفة المشقوقة (حوالي 1000/1 ولادة) بتواتر أكثر عند الذكور (80%) منها عند الإناث. يزداد معدّل حدوثها قليلاً مع عمر الوالدة، وتتنوع بين السُكّان. إذا كان طفل مصاب بشفة مشقوقة لأبوين سويين، فإنَّ فرصة أن يصاب الطفل التالي بالعيب نفسه تبلغ 4%. أما إذا كان الشقيقان مصابين، فإنَّ خطر إصابة الطفل التالي يزداد إلى 9%. إذا كان أحد الوالدين لديه شفة مشقوقة ولديهما طفل بالعيب نفسه، فإنَّ احتمال إصابة الطفل التالي ترتفع إلى 17%.

إن معدّل حدوث **الحنك المشقوق المنعزل** أقل بكثير من معدّل الشفة المشقوقة (2500/1 ولادة) وغالباً مايحدث أكثر عند الإناث (67%) أكثر من الذكور، ولا علاقة له بعمر الوالدة. إذا كان الأبوان سويّين ولديهما طفل مصاب بحنك مشقوق، فاحتمال إصابة الطفل التالي هو حوالي 2% وإن كان يوجد عندهما طفل مصاب بشكل مشابه أو قريب أو والد مصاب بحنك مشقوق، فإنّ الاحتمال يزداد إلى 7% و15% على التوالي. تلتحم الرفوف الحنكية عند الإناث بعد حوالي أسبوع من التحامها عند الذكور. يمكن أن يُفسَّر هذا الفرق لماذا يحدث الحنك المشقوق المنعزل بتواتر أكثر عند الإناث منه عند الذكور. تزيد **الأدوية المضادة للاختلاج** مثل **فينوبار بيتال** و**دي فينيل هيدانتوين** التـــي تُعطى أثناء الحمل، من خطر حدوث الحنك المشقوق.

الأجواف الأنفيّة Nasal cavities

تتعمّق الوهدات الأنفية كثيراً خلال الأسبوع السادس بسبب نمو البارزات الأنفية المحيطة في جزء منها، وبسبب اختراقها إلى ضمن اللُّحمة المتوسطة المستبطنة في جزء آخر

(الشكل30.15آ) يفصل **الغشاء الفموي الأنفي** في البداية الوهدات عن الجوف الفموي البدئي بوساطة الثقب المشكّلة حديثاً، وهما **المنعران البدئيان primitive choanae** (الشكل 30.15ج) يتوضع هذان المنعران على جانبـــي الخط المتوسّط وخلف الحنك الأوّلي مباشرة. ومع تشكل الحنك الثانوي ومتابعة النماء للأجواف الأنفية الأوّلية فيما بعد (الشكل 30.15 د) يتوضّع **المنعران النهائيان** عند موصل الجوف الأنفي والبلعوم.

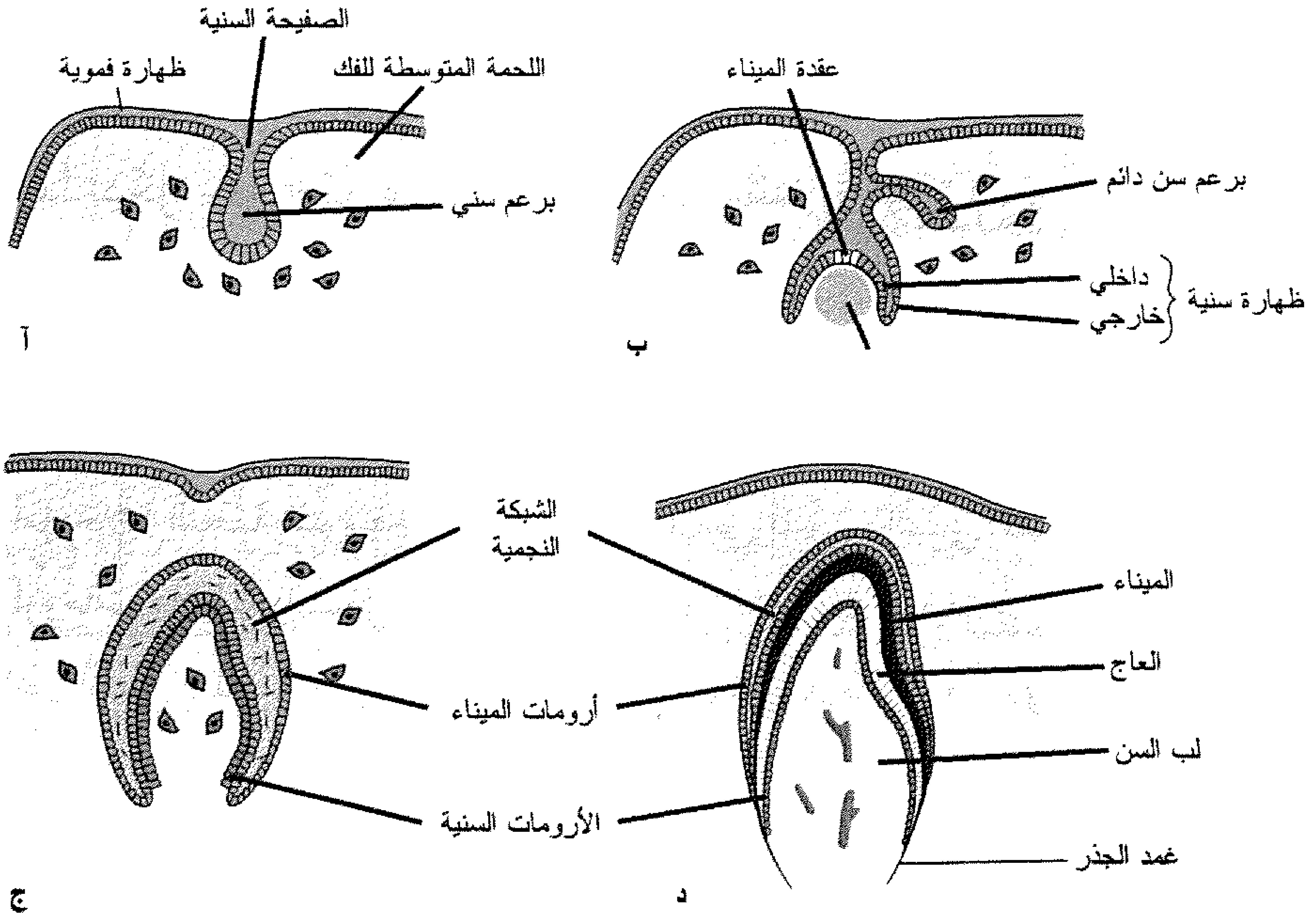


الشكل 30.15: آ. مقطع سهمي عبر الوهدة الأنفية والحافة السفلية للبارزة الأنفية الإنسية لجنين بعمر 6 أسابيع. الجوف الأنفي البدئي مفصول عن الجوف الفموي بالغشاء الفموي الأنفي. **ب**. مقطع مشابه لـــ (آ) يُظهِرُ الغشاء الفموي الأنفي وقد تحطّم. ج. جنين بعمر 7 أسابيع مع جوف أنفي بدئي على اتصال مفتوح مع الجوف الفموي. **د**. مقطع سهمي عبر وجه جنين بعمر 9 أسابيع يُظْهر انفصال (فصل) الجيوب الأنفية والفموية النهائية بوساطة الحنك الأولي والثانوي المنعران (choana أي قمع الأنف) النهائيان عند موصل الجوف الفموي والبلعوم.

الجيوب الهوائية المجاورة للأنف تتنامى على شكل رتوج من الجدار الأنفي الوحشي وتمتد إلى عظام الفك العلوي والغربالي والجبهي والوتدي، ويصل حجمها الأعظمي أثناء البلوغ وتشارك في إعطاء الشكل النهائي للوجه.

الأسنان Teeth

لا يتحدّد شكل الوجه بتوسّع الجيوب المجاورة للأنف فقط بل بنمو الفك السفلي والعلوي أيضاً وذلك لاستيعاب الأسنان. تنشأ الأسنان نفسها من تآثر ظهاري – لُحْمِي متوسّطي بين الظهارة الفموية المغطية واللحمة المتوسّطة المستبطنة والمشتقة من خلايا العرف العصبـــي. تشكّل الطبقة القاعدية للظهارة المبطنة لجوف الفم مع الأسبوع السادس من النماء، بنيةً بشكل C هي الصفيحة السنية على طول الفكين العلوي والسّفلي. تُعطي هذه الصفيحة فيما بعد عدداً من **البراعم السنية** (الشكل31.15 آ)، عشرة في كل فك والتـــي تُشكّل بداءة المكوّنات الأديمية الظاهرة للأسنان. ويندلق بعد فترة قصيرة السطح العميق للبراعم، محدثاً **المرحلة القلنسوية من نماء السّن** (الشكل31.1 ب)، تتألف مثل هذه القلنسوة من طبقة خارجية هي **الظهارة السنيّة الخارجية**، ومن طبقة داخلية هي **الظهارة السنية الباطنية**، ولُبٌّ مركزي من نسيج محبوك رخو، هو **الشبكة النجمية**. أما **اللحمة المتوسطة**، التـــي تنشأ في **العرف العصبـــي** ضمن تَفَرُّض، فتُشكّل **الحليمة السنِّية** (الشكل 31.15ب).



الشكل 31.15: تَشكُّل السّن في مراحل متتالية من النماء: آ. مرحلة البرعم (8) أسابيع، **ب**. مرحلة القلنسوة (10) أسابيع، **ج**. مرحلة الجرس (3) أشهر **د**. (6) أشهر.

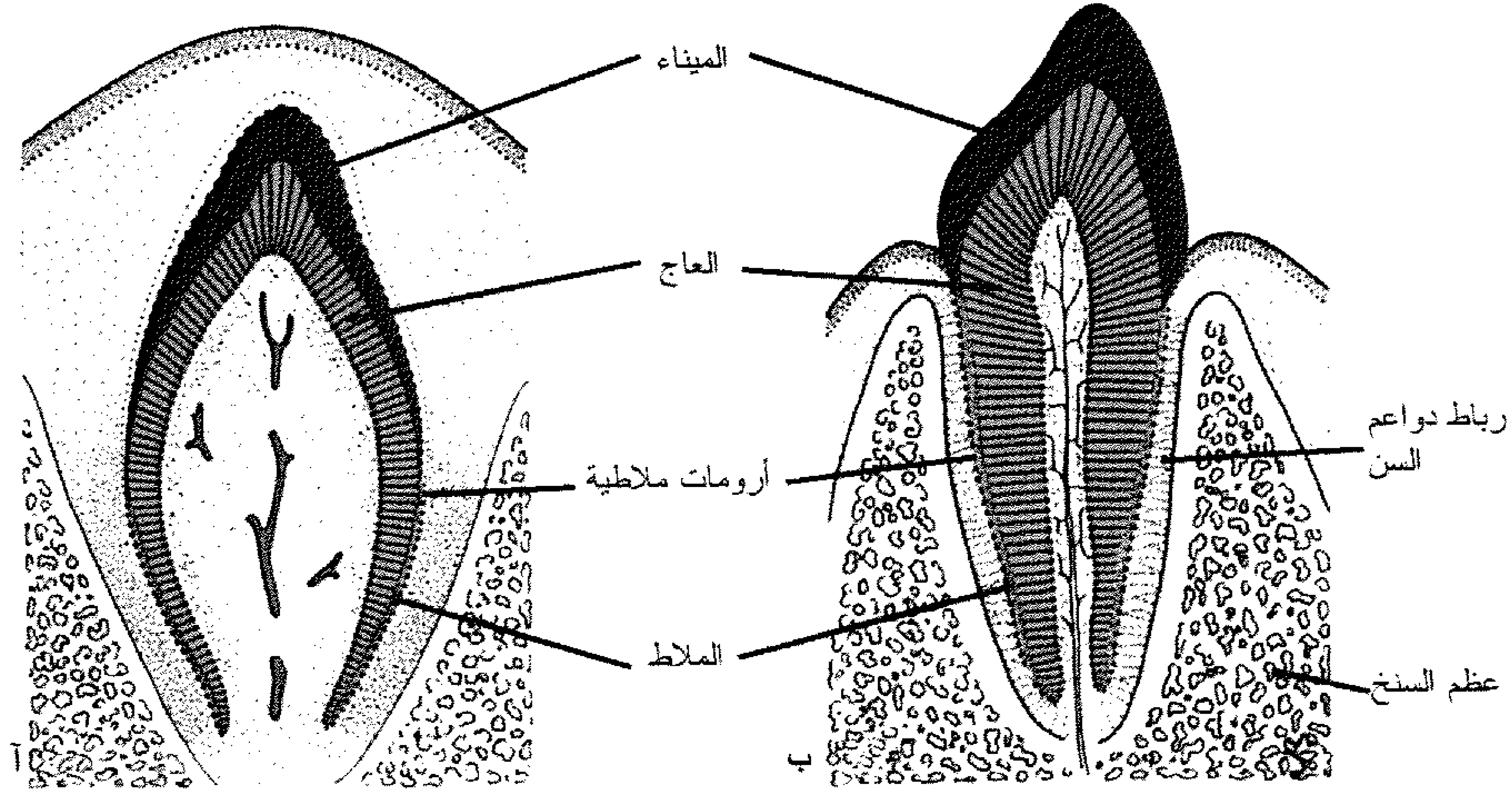
عندما تنمو القلنسوة السنيّة ويَعْمَق التَفَرُّض، يأخذ السّن مظهر الجرس (**الدور الجرسي**) (الشكل31.15 ج) تتمايز خلايا اللحمة المتوسّطة للحليمة القريبة من الطبقة السنية الباطنة إلى **الأرومات السنيّة odontoblasts** التـــي تُنْتج فيما بعد العاج Dentin. تتراجع الأرومات السنية إلى ضمن الحليمة السّنيّة مع تثخّن طبقة العاج، تاركة وراءها استطالة هيولية رقيقة هي (**الناتئ السّنـــي**) ضمن العاج (الشكل 31.15د) تستمر طبقة الأرومات السنية خلال حياة السّن وتعطي باستمرار طليعة العاج. أما الخلايا المتبقية من الحليمة السنية فتشكّل **لب Pulp** السّن (الشكل 31.15د).

تتمايز الخلايا الظهارية من الظهارة السنية الباطنة إلى **أرومات الميناء** (**صانعات الميناء**) في هذه الأثناء. تنتج هذه الخلايا موشورات مينائية طويلة تتوضع فوق العاج (الشكل31.15 د)، علاوة على ذلك، يُشكّل عنقود من هذه الخلايا في الظهارة السنية الباطنة **عقدةَ الميناء** التـــي تُنَظِّم نماء السّن الباكر (الشكل 31.15ب).

يتوضع الميناء على قمّة السّن أوّلاً وينتشر من هناك للأسفل إلى العنق. تتراجع أرومات الميناء إلى ضمن الشبكة النجمية عندما يتثخّن الميناء، وهنا تتقهقر، مؤقتاً، تاركةً غشاءً رقيقاً، هو **الجليدة السنّية**، على سطح الميناء. ينطرح هذا الغشاء تدريجياً بعد بزوغ السّن.

يبدأ تشكل جذر السّن عندما تخترق الطبقات الظهارية السنيّة اللُّحْمة المتوسّطة المستبطنة وتشكّل **غمد الجذر الظهاري** (الشكل31.15 د) وتفرش خلايا الحليمة السنيّة طبقة من العاج تتمادى مع الخلايا على التاج (الشكل 32.15) وعندما يتوضع العاج أكثر فأكثر، تَضيق حُجيرة اللّب لتُصبح في النهاية قناةً توصل الأوعية الدموية والأعصاب إلى السّن.

أما خلايا اللُّحْمة المتوسطة على السطح الخارجي للسِّن والتـــي تمسُّ عاج الجذر فتتمايز إلى **أرومات ملاطية** (الشكل 32.15آ). تُنْتج هذه الخلايا طبقة رقيقة من عظم متخصّص، هو **الملاط**. تُعطي اللحمة المتوسطة المنشأ خارج طبقة الملاط لرباط **دواعم السّن** (الشكل 32.15)، الذي يمسك السّن بإحكام في موضعه ويعمل كماص للصدمات. يُدفَع التاج تدريجياً عبر طبقات النسيج المغطية إلى ضمن جوف الفم مع تطاول الجذر، (الشكل 32.15ب). يحدث بُزوغ **الأسنان السَّاقطة** أو **اللبنية** من الشهر 6 إلى الشهر 24 بعد الولادة.



الشكل 32.15: السّن قبل الولادة مباشرة آ, وبعد البزوغ **ب**.

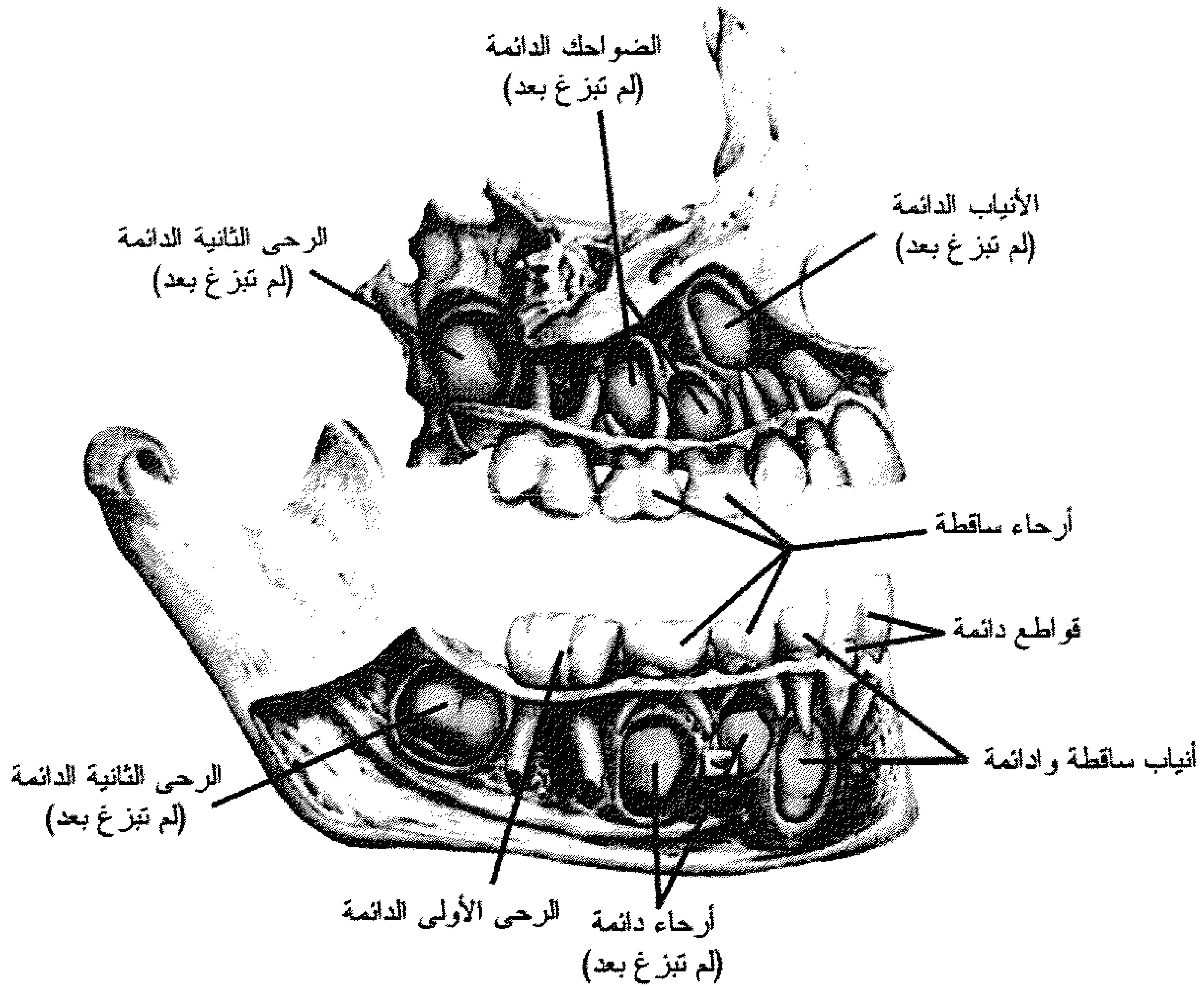
تتشكّل خلال الشهر الثالث من **النماء**، **براعم الأسنان** الدائمة التــي تتوضع على الوجه اللّسانــي للأسنان اللبنية، وتبقى هذه البراعم هاجعة إلى حوالي السنة السادسة من الحياة بعد الولادة (الشكل 33.15)، وعندئذ تبدأ بالنمو، دافعةً السطحَ السفلي للأسنان اللبنية وتساعد في طرحها. يُرتَشف جذر السّن السّاقطة المُغَطّي بناقضات العظم عندما تنمو الأسنان الدائمة.

التناظم الجزيئي لنماء الأسنان

Molecular regulation of tooth development

لا توجد الأسنان إلا في الفقاريّات، وتوازي المظهر التّطوري للعرف العصبــي. يُمثّل نماء السّن المثال الكلاسيكي (التقليدي) للتآثر الظهاري اللُّحْمي المتوسطي. يتم تنظيم طراز السّن من قواطع إلى طواحن، بتعبير مشترك لجينات ***HOX*** المعبِّر عنها في اللحمة المتوسّطة وفي هذه الحالة بين الظهارة المغطية والعرف العصبــي المستبطن والمشتق من اللحمة المتوسِّطة. ومع احترام نماء كل سن على حدة، فإنّ الظهارة تُدير عملية التمايز إلى مرحلة البرعم. وفي هذا الوقت تُنْقَل هذه الوظيفة التنظيمية إلى اللحمة المتوسطة. تتضمن أوامرُ النماء عواملَ نمو تشمُل: **WNT5**، **والبروتينات المُخلّقة للعظم (BMP5) وعوامل النمو الأرومية الليفية (FGFs)** والعامل المفرز **القنفذ الصوتــي (*SHH*)** وعوامل النسخ (الانتساخ) مثل **MSX1**

وMSX2 التـــي تتآثر بطرقٍ معقدة لتنتج التمايز الخلوي والطراز لكل سن. ويبدو أنّ للأسنان مركز أوامر وسيطرة يمثل "المُنظِّم" لنماء السّن يشبه كثيراً فعالية العقدة أثناء تكوّن المُعَيْدة gastrula (انظر الفصل 4). وتدعى ناحية المُنَظِّم هذه **عقدة الميناء** وتظهر في ناحية محدّدة من الظهارة السنيّة عند ذرا البراعم السنية، ومن ثمّ تكبر في مرحلة القلنسوة إلى مجموعة خلايا مكدَّسة بكثافة لكن تخضع للاستماتة (موت الخلية) وتختفي مع نهاية هذه المرحلة (الشكل 31.15)، عندما تكون هذه موجودة، فإنَّها تُعبِّر عن FGF-4, SHH وBMP2 وBMB4. ويمكن لـــ FGF-4 أن تنظِّم انتبات الشُّرفات بقدر ما تُسهم في انتبات الطرف المحدث بالحافة الأديمية الظاهرة القِميّة (AER)، بينما قد تنظم BMP-4 توقيت الاستماتة في خلايا العقدة.



الشكل 33.15: تبدّل الأسنان السَّاقطة إلى أسنان دائمة عند طفل بعمر (8) أو(9) سنوات.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات السّن Tooth Abnormalities

السّن الولادي: يبزغ في وقت الولادة وعادة ما يكون من قواطع الفك السّفلي، الذي

يمكن أن يتشكّل بطريقة شاذة وفيه القليل من الميناء.

يمكن أن تشذّ الأسنان في عددها, وشكلها, وحجمها ويمكن أن يتغير لونها بمواد غريبة مثل **التتراسيكلين**, أو تكون فقيرة إلى الميناء وهي حالة تنجم غالباً عن **عَوَز فيتامين D** (**الرَخَد**) وهناك عدّة عوامل تؤثر على نماء السّن، بما فيها تأثيرات وراثية جينية وبيئية.

ملخّص Summary

تتألف **الأقواس البلعومية** (**الخيشومية**) من قضبان من نسيج اللُّحمة المتوسّطة تفصل بينها فلوح clefts وجيبات pouchs بلعومية، تعطي الرّأس والعنق مظهرهما النَّمطي في الأسبوع الرابع (الشكل 3.15). لكل قوس شريانه الخاص (الشكل 4.15) وعصبه القحفي (الشكل 7.15) وعنصره العضلي، وعارضة غضروفية أو عنصر هيكلي (الأشكال 8.15 و9.15 الجدول 1.15 ص 40) يعطي الأديم الباطن للجيبات البلعومية المنشأ لعدد من الغدد الصمّاوية وجزءاً من الأذن الوسطى. وفي المرحلة التالية تعطي الجيبات المنشأ لكل مما يلي: (آ) جوف الأذن الوسطى والنّفير (الجيبة 1). (ب) سَدَى اللوزة الحَنَكيّة (الجيبة 2). (ج) الغدد الدُّريقية السفلية والتوتة (الجيبة 3). (د) الغدد الدُّريقية العلوية والجسم الخيشومي (الجيبات 4،5) (الشكل 10.15).

تُعطي **الفلوح البلعومية** المنشأ لبنية واحدة فقط هي **الصّماخ السّمعي الظاهر**.

يتوضع التحكم الجزيئي لنماء القوس في **جينات *HOX*** ويُحمَل **راموز القوس البلعومية** إلى الأقواس بخلايا العرف العصبـــي المهاجرة من قطع الدماغ المؤخر المعروفة باسم التقسيمات المعينية (العصبية) (الشكل 12.15)، وعندها يحافظ على هذا الراموز بتآثرات بين خلايا العرف والأديم المتوسط للقوس (الشكل 13.15).

تنشأ **الغُدّة الدرقية** من تكاثر ظهاري في أرضية اللسان وتنـــزل إلى مستواها أمام الحلقات الرغامية خلال سير النماء.

البارزات الزوجية الفكية العلوية والفكية السفلية والبارزة الجبهية الأنفية هي **البروزات الأولى** في ناحية الوجه. تتشكّل فيما بعد البارزات الأنفية الإنسية والوحشية حول اللوحاءات الأنفية على البارزة الجبهية الأنفية. وجميع هذه البنـــى هامة، إذ إنها تُحدِّد، من خلال

الالتحام والنمو المتخصّص، حجمَ الفك السّفلي وكماله، والشفة العلوية، والحنك، والأنف (الجدول 2.15 ص 459). يحدث تشكُّل الشفة العلوية بالتحام بارزتـــي الفك العلوي مع البارزتين الأنفيتين الإنسيتين (الأشكال 22.15 و23.15) تتشكل القطعة بين عظمي الفك العلوي باندماج البارزتين الأنفيتين الإنسيتين عند الخط المتوسّط، تتألف هذه القطعة مما يلي: (آ) النثرة philtrum، (ب) مُكوِّن الفك العلوي الذي يحمل الأسنان القواطع الأربعة و(ج) مُكوِّن الحنك الّذي يُشكِّل الحنك الأوّلي المثلّث. يُشتق الأنف من: (آ) البارزة الجبهية الأنفية. التـــي تُشَكّل الجسر. و(ب) البارزات الأنفية الإنسية التـــي تُشكّل العرف والذروة. و(ج) البارزات الأنفية الوحشية التـــي تُشكّل الجناحين (الشكل 23.15). يخلق التحام الرُّفوف الحنكية، التـــي تتشكل من البارزات الفكية العلوية، الحنكَ القاسي (الثانوي) والحنك الرّخو. يمكن لسلسلة من تشوهات الفلوح أن تنجم عن الالتحام الجزئي أو غير التام لهذه النسج اللُّحمية المتوسِّطة والتـــي يمكن أن تنجم عن عوامل وراثية وأدوية (الهيدانتوين).

يتأثر شكل وجه البالغ بنماء الجيوب المجاورة للأنف والمنعرين الأنفيين والأسنان. تتنامى الأسنان من تآثرات ظهارية – لُحْميّة متوسطة بين ظهارة الفم والعرف العصبـــي المشتق من اللُّحمة المتوسطة. يَتَشكّل الميناء **بأرومات الميناء** (الشكلان 31.15 و32.15) ويتوضع على طبقة ثخينة من العاج المُنْتَج بأرومات العاج، وهي إحدى مشتقّات العرف العصبـــي. يتشكل الملاط **بأرومات الملاط**، وهو مشتق آخر من اللحمة المتوسّطة موجود في جذر السّن. تظهر الأسنان الأولى (**الأسنان السّاقطة** أو **الأسنان اللبنية**) بعد (6-24) شهراً بعد الولادة، أما **الأسنان الدائمة** أو النهائية التـــي تَحلُّ مَحَل الأسنان السّاقطة، فتشكّل خلال الشهر الثالث من النماء (الشكل 33.15).

مشاكل للحل

1. *لماذا تعدُّ خلايا العرف العصبـــي كمجموعة خلوية هامة للنماء القحفي الوجهي.*
2. *استدعيت كاستشاري لفحص طفل لديه فك سفلي صغير جداً وآذان صغيرة تتمّثل بناشزتين صغيرتين في الجانبين، وقد أصيب الطفل بنوبات عديدة من الالتهاب الرئوي، ويبدو أصغر من سنّه. ماذا يمكن أن يكون تشخيصك، وما الذي يمكن أن يكون قد*

سّببَ هذه الشذوذات؟
3. طفل وُلِدَ مع شفة مشقوقة ناصفة. ما الشذوذات الأخرى التـــي يجب عليك أن تراعيها.
4. حضر طفل ولديه تورّم على الخط الناصف تحت قوس العظم اللاّمي. ما الذي يمكن أن يكونه هذا التورّم, وما أسسه الجنينية؟

قراءات مقترحة

Francis-West P, Ladher R, Barlow A, Graveson A: Signaling interactions during facial development. *Mech Dev* 75:3, 1998.

Freidberg J: Pharyngeal cleft sinuses and cysts, and other benign neck lesions. *Pediatr Clin North Am* 36:1451, 1989.

Gorlin RJ, Cohen MM, Levin LS (eds): *Syndromes of the Head and Neck.* 4th ed. New York, Oxford University, 2002.

Hong R, The DiGeorge anomaly (Catch22, DiGeorge/Velocardiofacial syndrome). *Sem Hematol* 35:282, 1998.

Jiang X, Iseki S, Maxson RE, Sucov HM, Morriss-Kay GM: Tissue origins and interactions in the mammalian skull vault. *Dev Biol* 241:106, 2002.

Lumsden A, Sprawson N, Graham A: Segmental origin and migration of neural crest cells in the hindbrain region of the chick embryo. *Development* 113:1281, 1991.

Nichols DH: Mesenchyme formation from the trigeminal placodes of the mouse embryo. *Am J Anat* 176:1931, 1986.

Noden DM: Cell movements and control of patterned tissue assembly during craniofacial development. *J Craniofac Genet Dev Biol* 11:192, 1991.

Osumi-Yamashita N, Ninomiya Y, Doi H, Eto K: The contribution of both forebrain and midbrain crest cells to the mesenchyme in the frontonasal mass of mouse embryos. *Dev Biol* 164(2):409, 1994.

Sulik KK, Cook CS, Webster WS: Teratogens and craniofacial malformations: relationships to cell death. *Dev Suppl* 103:213, 1988.

Sulik KK, et al.: Fetal alcohol syndrome and DiGeorge anomaly: critical ethanol exposure periods for craniofacial malformation as illustrated in an animal model. *Am J Med Genet* 2(suppl):97, 1986.

Sulik KK, Schoenwokf GC: Highlights of craniofacial morphogenesis in mammalian embryos, as revealed by scanning electron microscopy. *Scanning Electron Microsc* 4:1735, 1985.

Thesleff I, Sharpe P: Signaling networks regulating dental development. *Mech Dev* 67:111, 1997.

Thorogood P: The head and face. *In* Thorogood P (ed): *Embryos, Genes, and Birth Defects.* New York, Wiley & Sons, 1997.

Trainor PA, Krumlauf R: Hox genes, neural crest cells and branchial arch patterning. *Curr Op Cell Biol* 13:698, 2001.

Webster WS, Lipson AH, Sulik KK: Interference with gastrulation during the third week of pregnancy as a cause of some facial abnormalities and CNS defects. *Am J Med Genet* 31:505, 1988.

Wilkie AOM, Morriss-Kay GM: Genetics of craniofacial development and malformation. *Nature Rev Genet* 2:458, 2001.

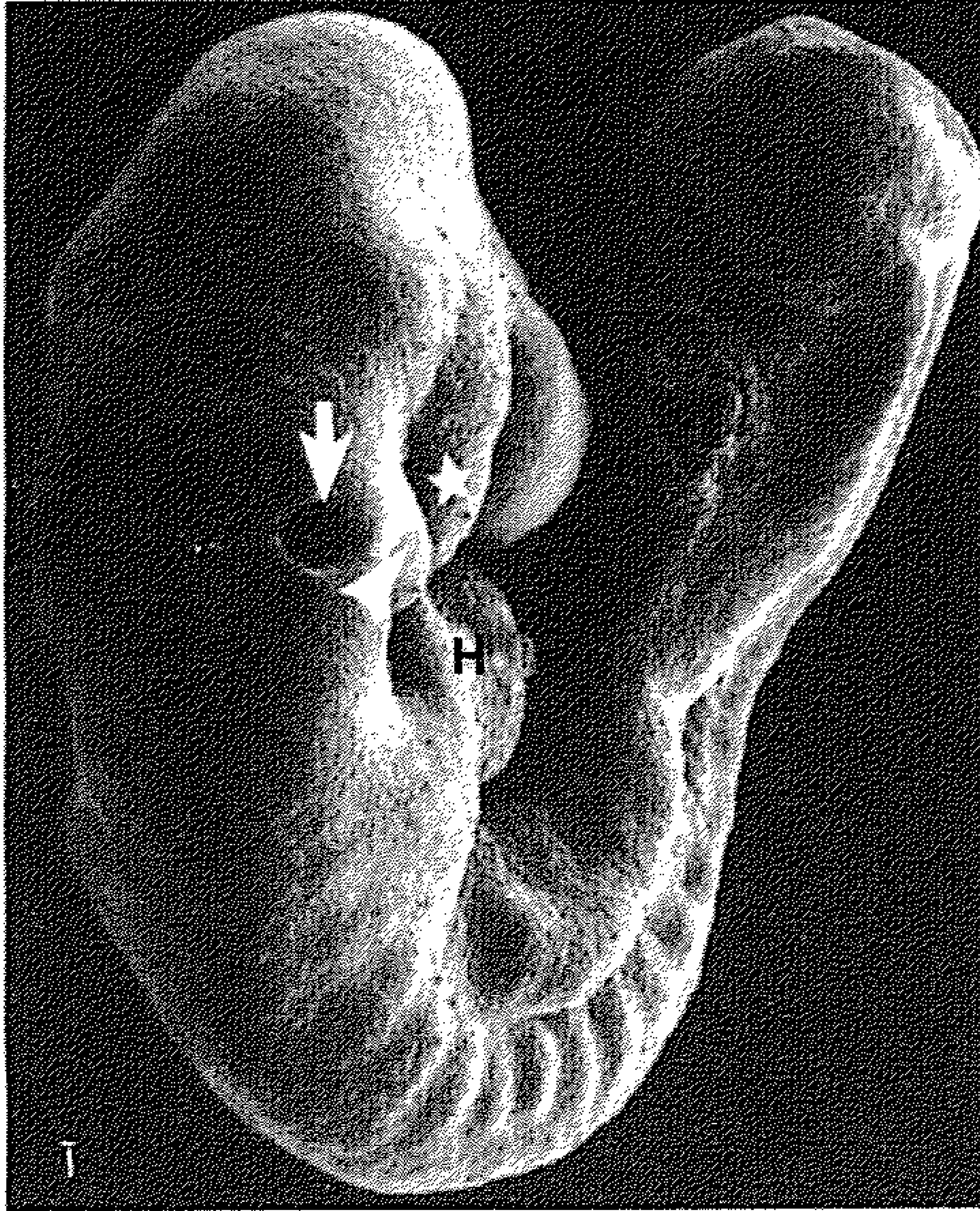
الفصـــل السادس عشر

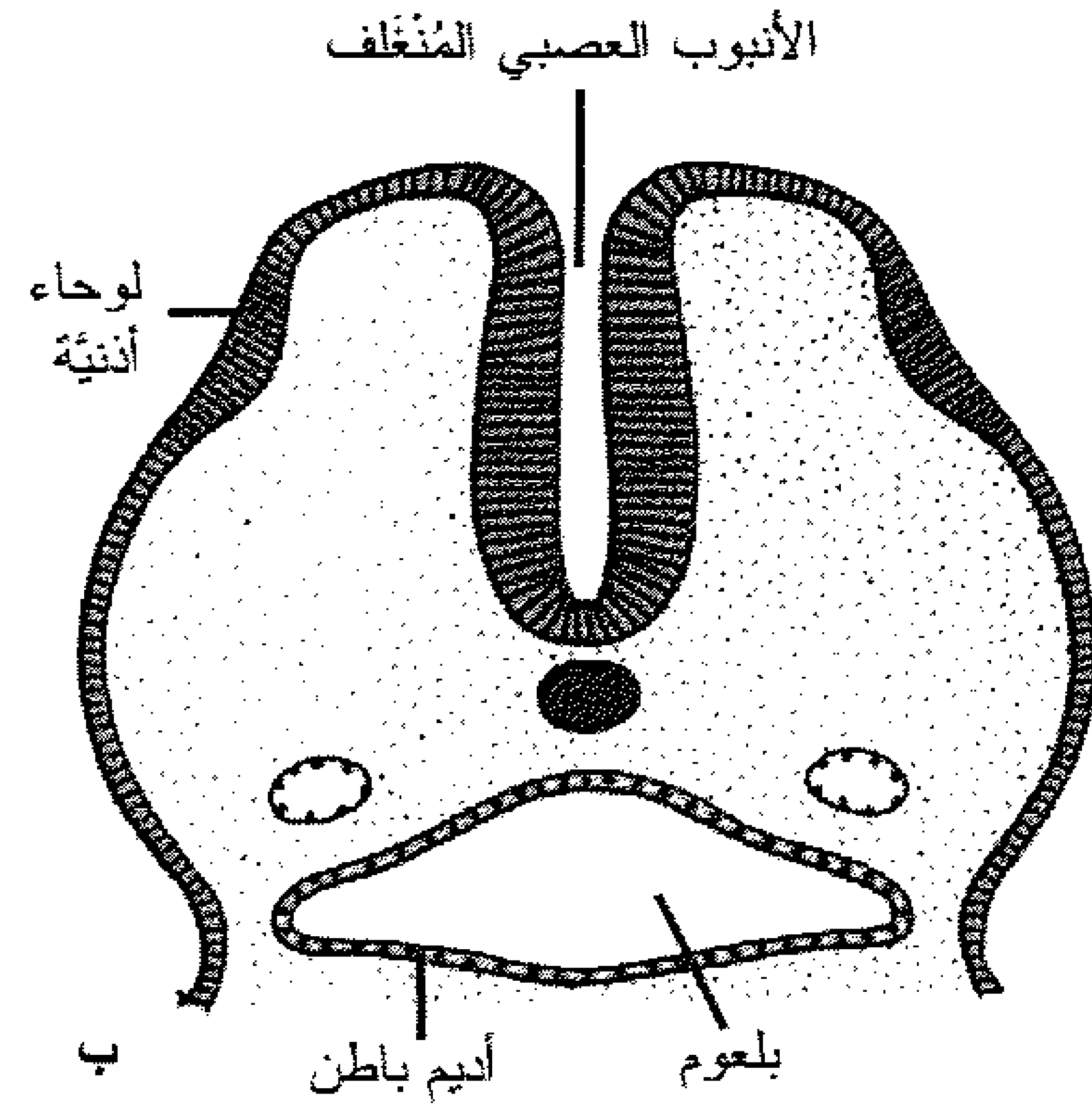
الأذن Ear

تُشكّل الأذن عنـــد البالغ وحدَةً تشريحية واحدة تستخدم في عمليتـــي السّمع والتوازن. تتنامى الأذن عند الجنين من ثلاثة أجزاء متمايـــزة محددة وهي: (آ) **الأذن الظّاهرة** وهي عضو تـــجميع الصوت. (ب) **الأذن الوُسْطَى** عضو توصيل الصوت من الأذن الظاهرة إلى الأذن الباطنة. (ج) **الأذن الباطنة** التـــي تحوّل الموجات الصوتيّة إلى دَفَعات عصبية وتُسجّل تبدّلات التوازن.

الأذن الباطنة Internal Ear

يمكن تمييز أوّل مشعر Indicator على ظهور الأذن النامية عند الأَجنّة في اليوم (22) تقريباً على شكل ثخانة في الأديم الظاهر السّطحي على جانبـــي الدّماغ المؤخّر (الشكل1.16). تـــنغلف هذه الثخانات، أي **اللوحاءات (السَّمْعيّة) Otic placodes** بسرعة وتُشكّل **الحويصلات الأذْنيّة** أو **السمعية (الكيسات السمعية otocysts**) (الشكل2.16).وينقسم خلال مراحل النماء اللاحقة، كل حويصل إلى (آ) مُكوّن بطنانـــي ينشأ عنه **الكُييس saccule** **والقناة**





الشكل 1.16: آ. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر وهي تعادل مرحلة نماء جنين بشري بعمر (28) يوماً تقريباً. تنغمد اللوحاءات السمعية، المشاهدة في (**ب**)، لتُشكّل الوهدات الأذنيّة pits (الأسهم). رأس السهم: القوس الثانية. *H* القلب، النجمة: الشامخة الفكيّة السفلية mandibular prominence. **ب**. ناحية الدّماغ المؤخّر وتظهر اللوحاءات السّمعية عند جنين بعمر (22) يوماً.

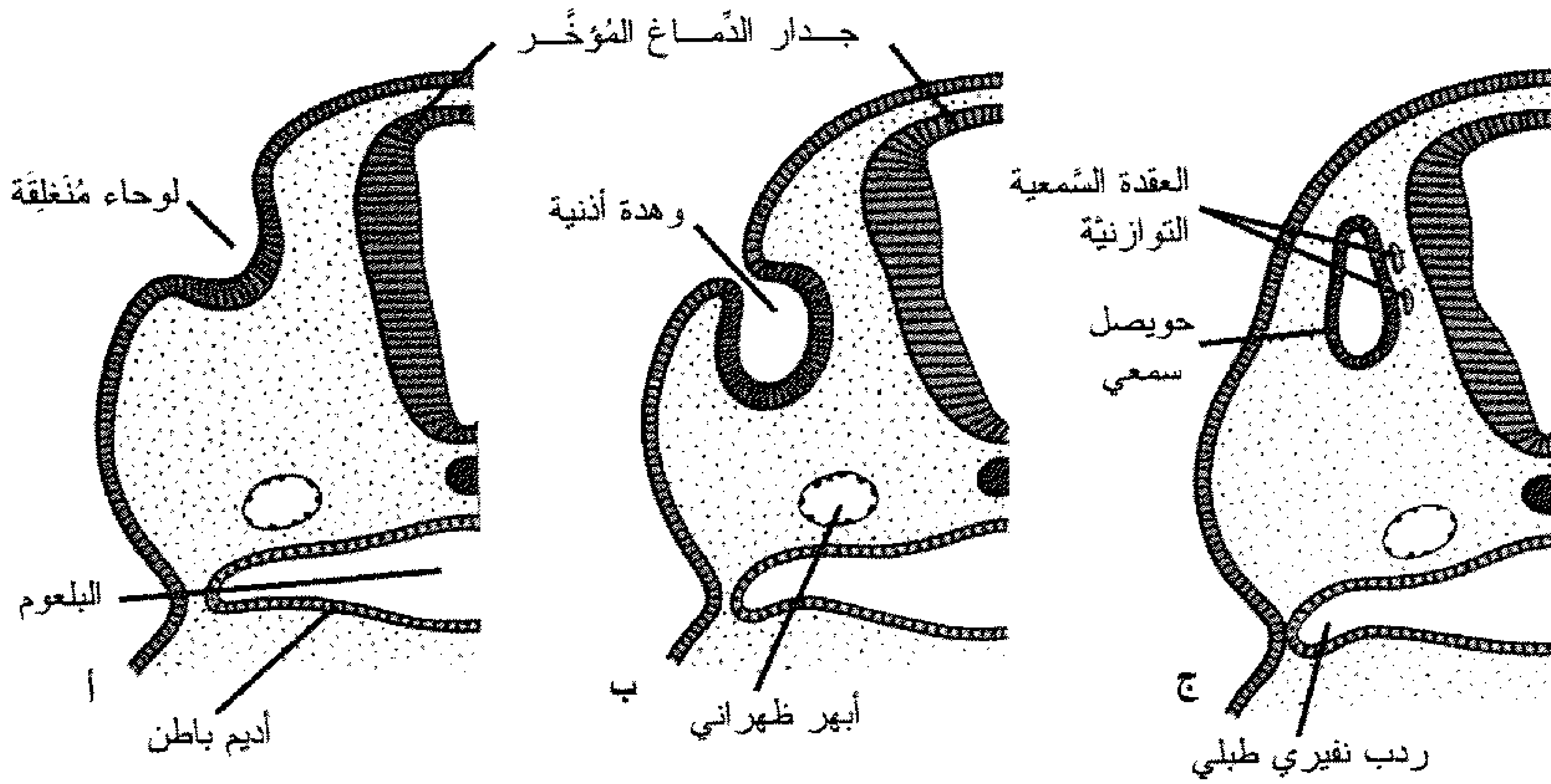
القوقعيّة cochlear duct و(ب) مُكوِّن ظهراني يُشكّل **القريبة utricle** و**الأنفاق الهلاليّة** (العظمية) **semicircular canals** و**القناة اللّمفيّة الباطنة endolymphatic duct** (الشكلان 3.16 و6.16). تُشكّل هذه البنى الظهارية معاً **التّيه الغشائي membranous labyrinth**.

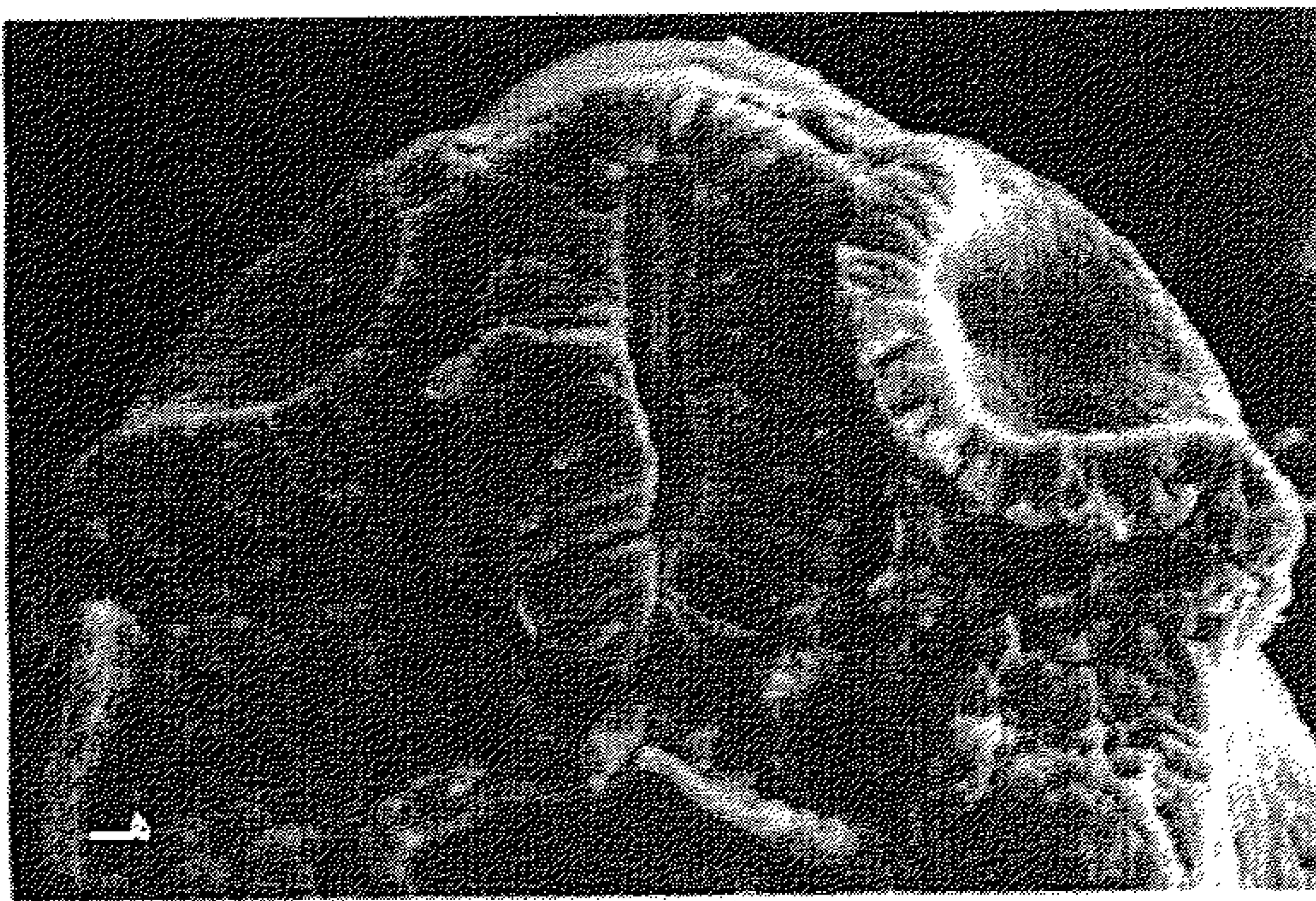
الكُييس، والقَوْقعة، وعُضو كورتي

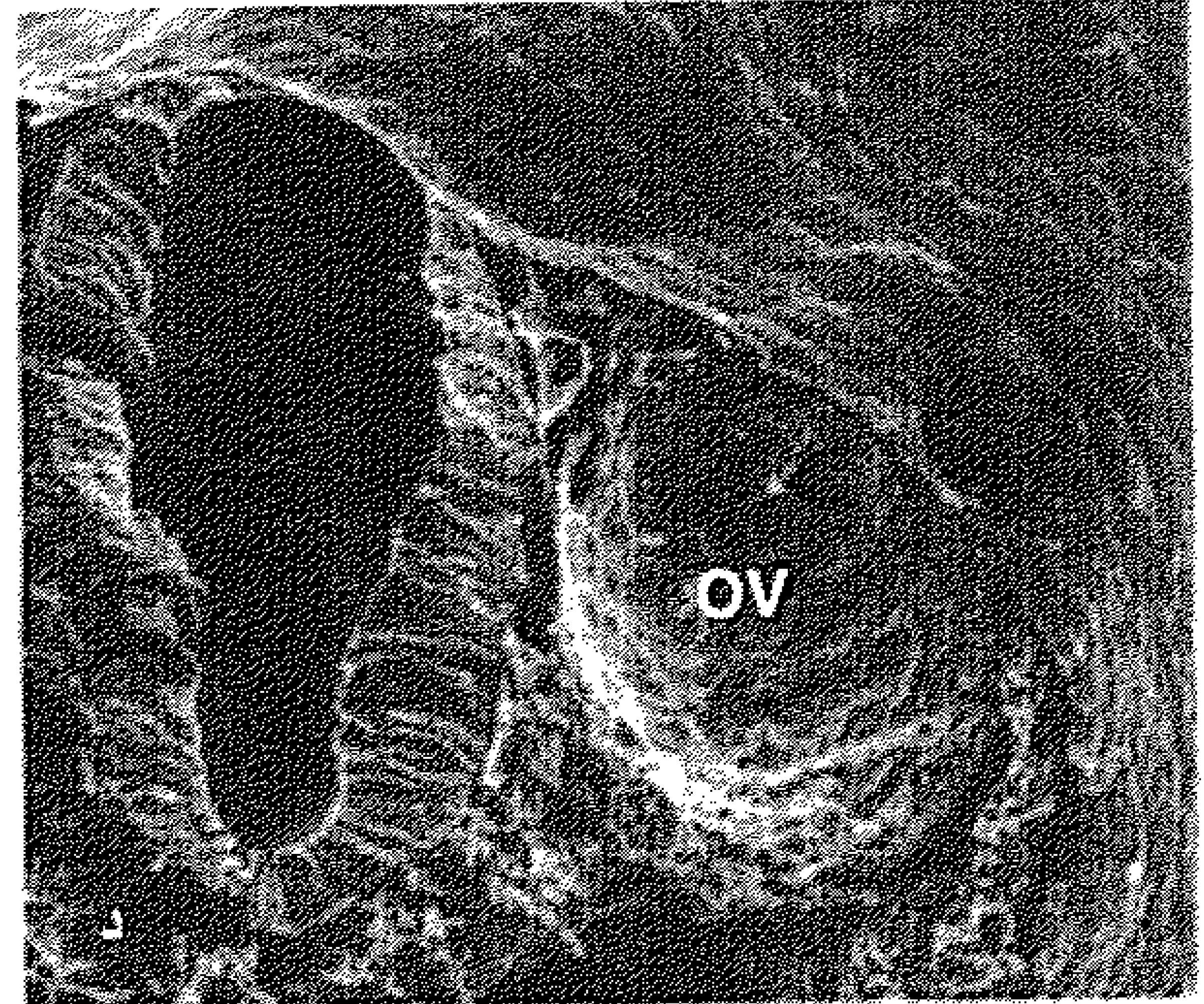
SACCULE, COCHLEA, AND ORGAN OF CORTI

يُشكّل الكييس في الأسبوع السادس من النّماء، جيباً خارجياً عند قطبه السُّفلي (الشكل 3.16 ج – هــ و ز)، يخترق هذا الانتباث outgrowth، أي **القناة القوقعية**، اللُّحمة المتوسّطة المحيطية بطريقة حلزونية حتى نهاية الأسبوع الثامن وهنا يكون قد أتمّ لفّتين ونصف (الشكل 3.16د وهــ) وعندئذٍ يتحدّد اتصاله مع الجزء المتبقي من الكييس على

شكل مسلك ضيق هو **القناة الاتحادية Ductus reunions** (انظر الشكل 3.16هـ وانظر كذلك الشكل 8.16) .



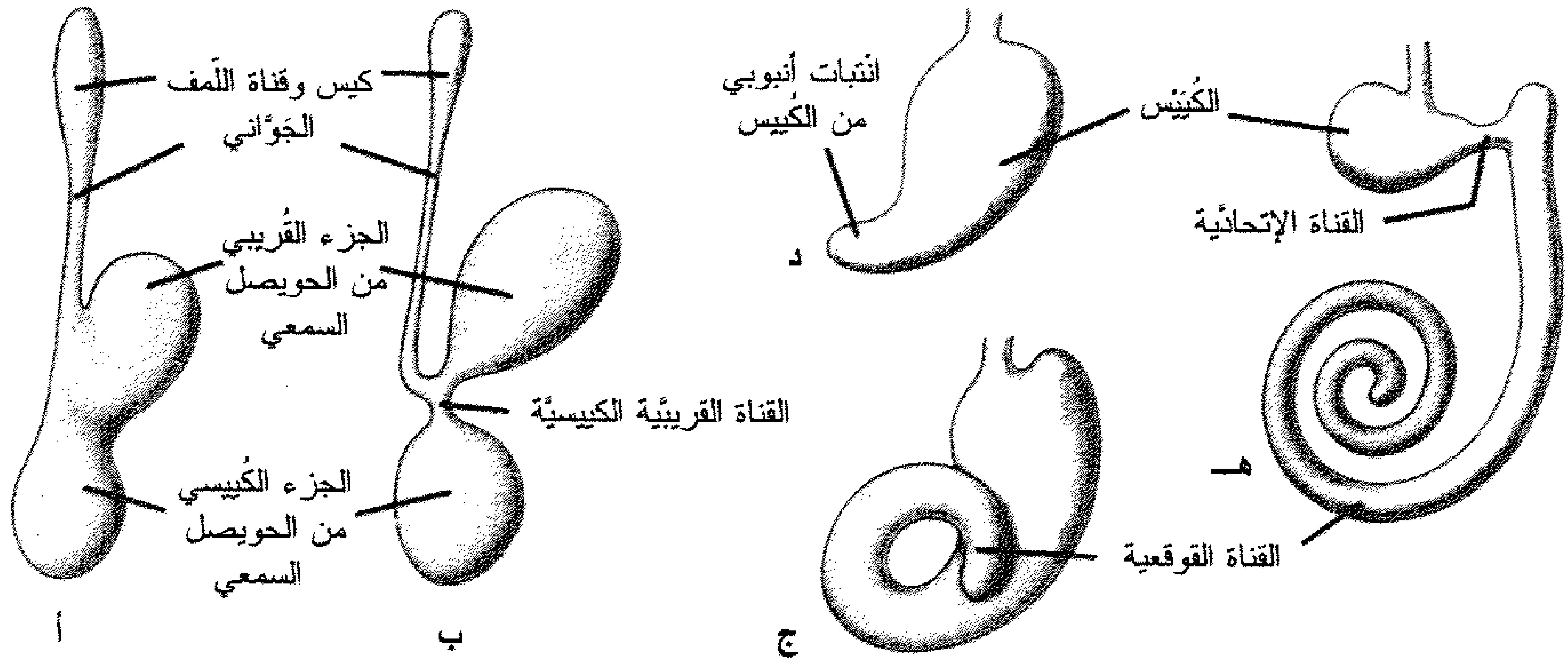


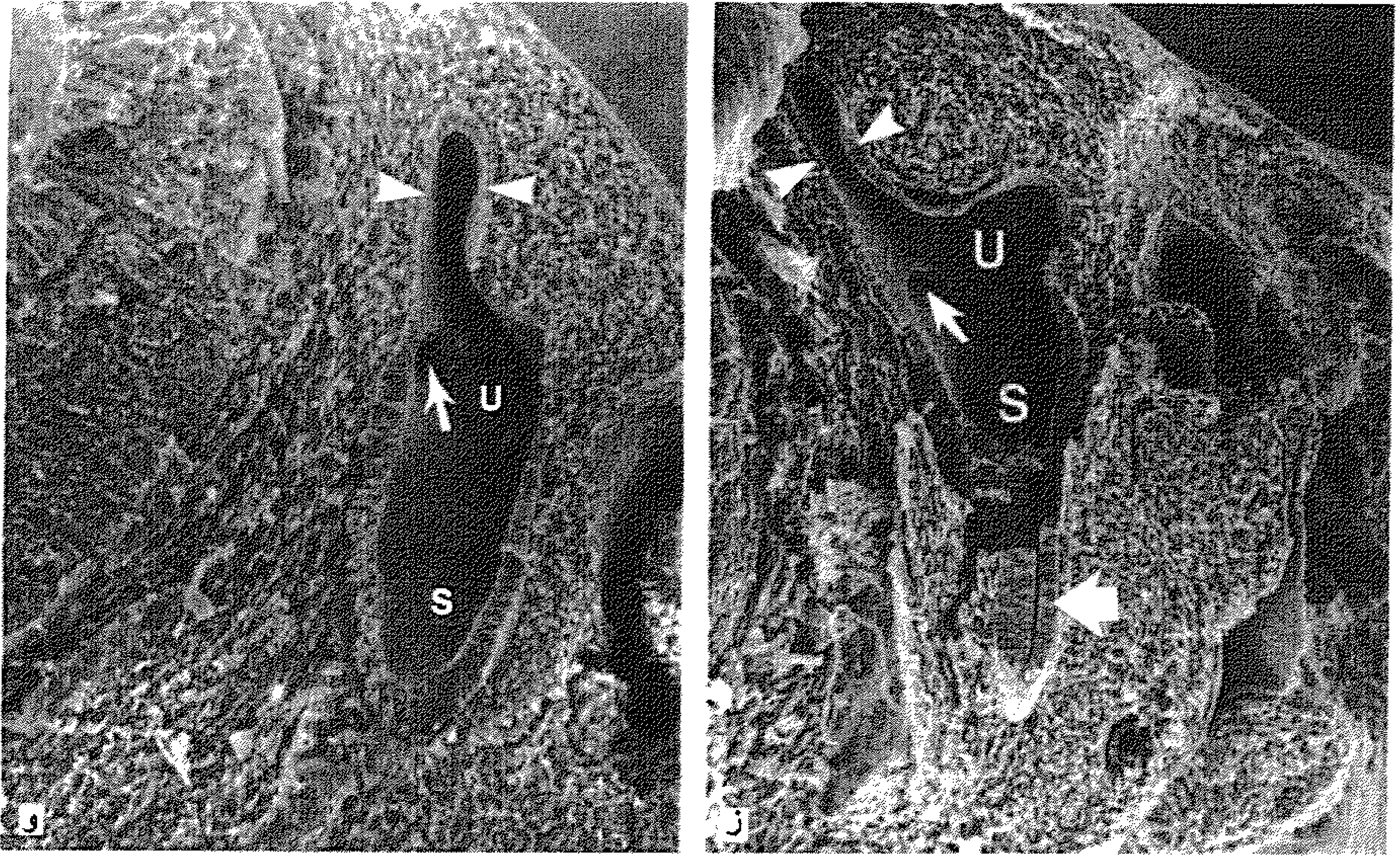


الشكل 2.16: آ إلى ج. مقاطع مستعرضة عبر ناحية الدّماغ المؤخّر، يظهر تشكّل الحويصلات السمعيّة. آ. 24 يوماً. **ب**. 27 يوماً. ج. 4.5 أسبوع لاحظ العقدة السمعية التوازنية. **د وهـ**. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر مكافئ للمراحل المرسومة في آ و**ب** يظهر نماء الحويصلات السمعية (OV).

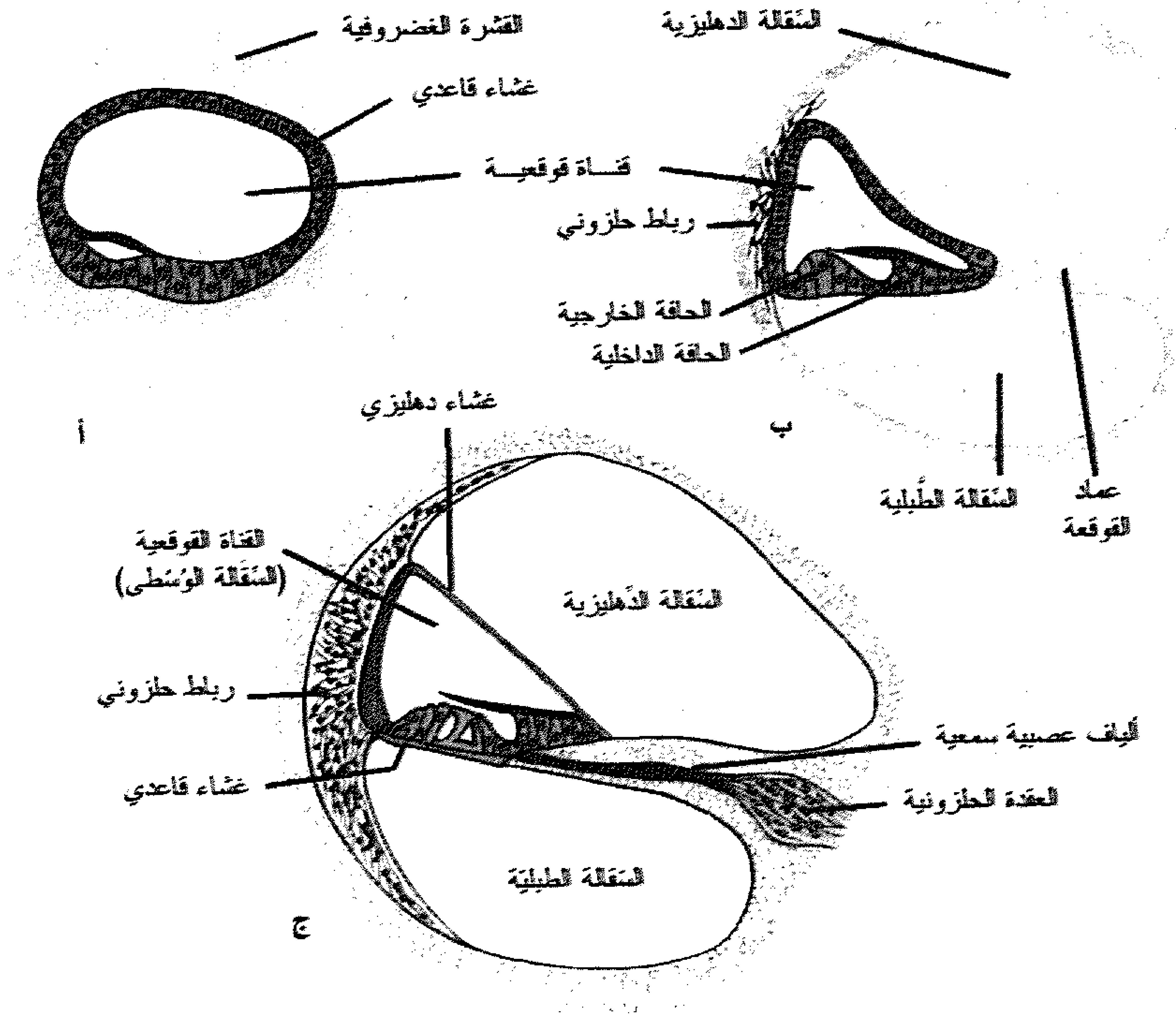
سرعان ما تتمايز اللحمة المتوسّطة المحيطة بالقناة إلى غضروف (الشكل A 4.16). في الأسبوع العاشر، تخضع هذه الصفيحة الغضروفيّة لتشكُّل الفجوات فيها، ويتشَكّلُ حيّزا اللّمف المحيطي و**السِّقالةُ الدّهليزية scala vestibuli** و**السِّقالةُ الطّبْليّة s.tympani** (الشكل 4.16ب وج). وهنا تنفصل القناة القوقعيّة عن السّقالة الدّهليزية **بالغشاء الدّهليزي** وعن السِّقالة الطّبلية **بالغشاء القاعدي** (الشكل 4.16ج). ويبقى الجدار الوحشي للقناة القوقعية متصلاً بالغضروف المحيط **بالرّباط الحلزوني spiral ligament**، بينما تكون زاويته

الوسطانيّة موصولة ومدعومة جزئياً باستطالة غضروفية طويلة ومدعومة بها وهي عماد **الشفة modiolus** وهي المحور المستقبلي للقوقعة العظمية (الشكل 6.14ب).





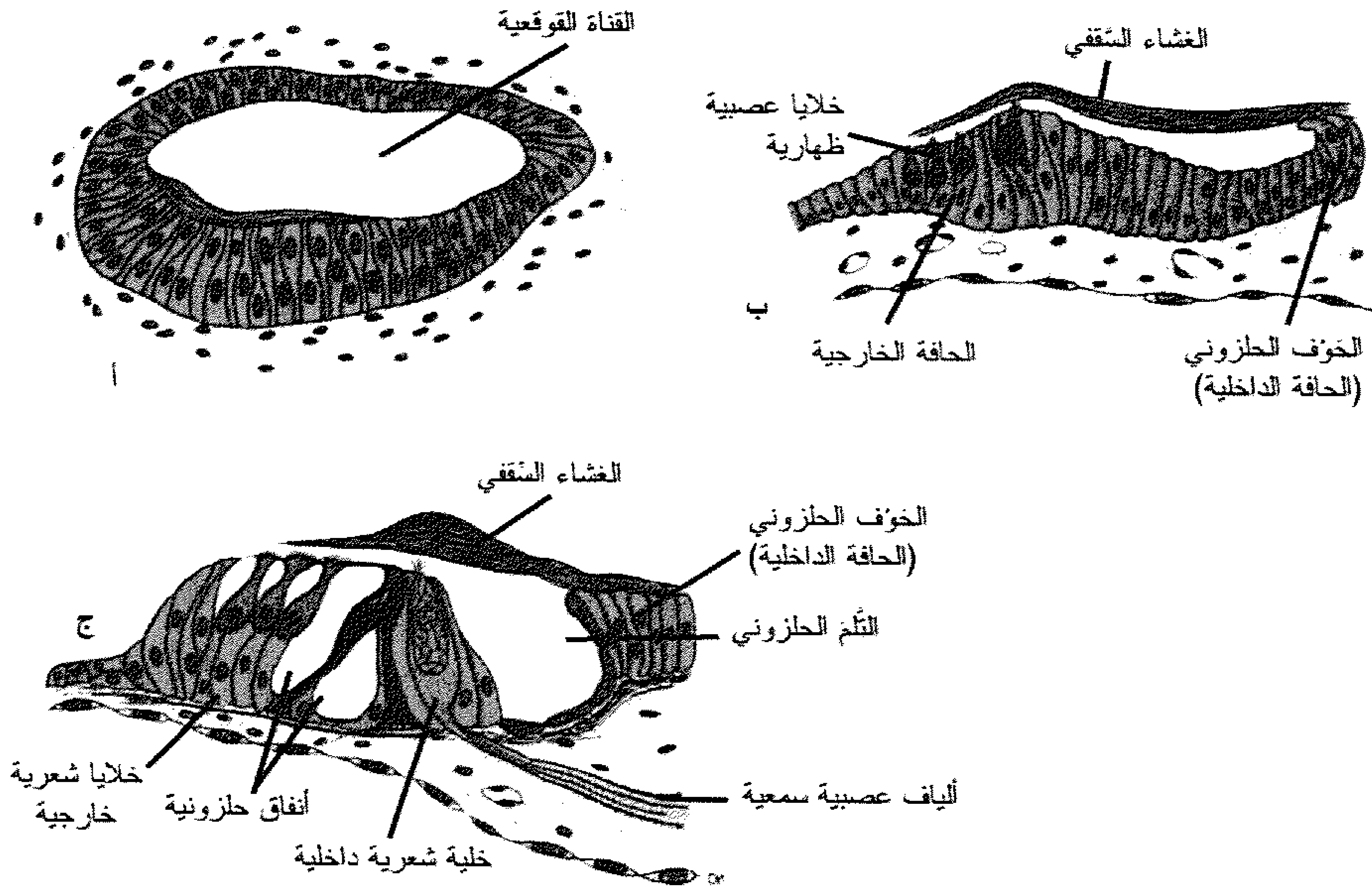
الشكل 3.16: آ و**ب**. نماء الكيسة السَّمعيّة ويظهر الجزء القريبي الظهراني مع قناة اللّمف الباطن والجزء الكييسي البطناني. ج إلى **هـ**. القناة القوقعية في الأسابيع 6، 7، 8 على التوالي. لاحظ تشكّل القناة الاتحاديّة والقناة القريبية الكُييسيّة. و وكذلك ز. صور مجهرية الكترونيّة تفريسيّة لأجنة فئران تُظهر مراحل مشابهة من نماء الكيسة السمعية الموجودة في آ و**ب**. رؤوس الأسهم. قناة اللمف الباطن، S الكُييس، السهم الصغير. فتحة النفق الهلالي، U القُريبة. G تُظهر كذلك المراحل البدئية لتشكّل القناة القوقعيّة (السهم الكبير).



الشكل 4.16: نماء السّقالة الطّبلية والسّقالة الدّهليزية آ. القناة القوقعية محاطة بصفيحة غضروفية. **ب.** تظهر خلال الأسبوع العاشر حويصلات كبيرة في الصفيحة الغضروفية. ج. القناة القوقعية (السقالة الوسطى مفصولة عن السّقالة الطّبلية والسّقالة الدهليزية بالغشائين القاعدي والدّهليزي, على التوالي. لاحظ الألياف العصبية السمعيّة والعقدة الحلزونية (القوقعية).

تكون الخلايا الظهارية للقناة القوقعية متماثلة في البداية. (الشكل 4.16آ). ومع استمرار النّماء، تُشكِّل حَرْفين هما: **الحَرْف الدّاخلي inner ridge** وهو **الحَوْف الحلزونــي spiral limbus** مستقبلاً **والحرف الخارجي** (الشكل 4.16ب). يُشكِّل الحرف الخارجي سطراً واحداً من الخلايا المشعرة الدّاخلية وثلاثة سطور أو أربعة من الخلايا المشعَّرة الخارجية، وهي **الخلايا الحسيّة** في الجهاز السمعي (الشكل 5.16)، وتكون مغطّاة **بالغشاء السّقفي tectorial membrane**، وهو مادة هلاميّة لُييفيّة fibrillar مرتكزة إلى الحَوْف الحلزونــي الّذي يستقر بذروته على الخلايا المشعرة (الشكل 5.16) تُشكّل الخلايا الحسيّة مع الغشاء السّقفي **عضوَ كورتــي**، تُنْقَل الدُفعات التــي يستقبلها هذا العضو إلى العقدة الحلزونية ثمّ إلى الجهاز العصبــي **بوساطة الألياف السمعيّة للعصب القحفي الثامن VIII** (الشكلان 4.16

و5.16).



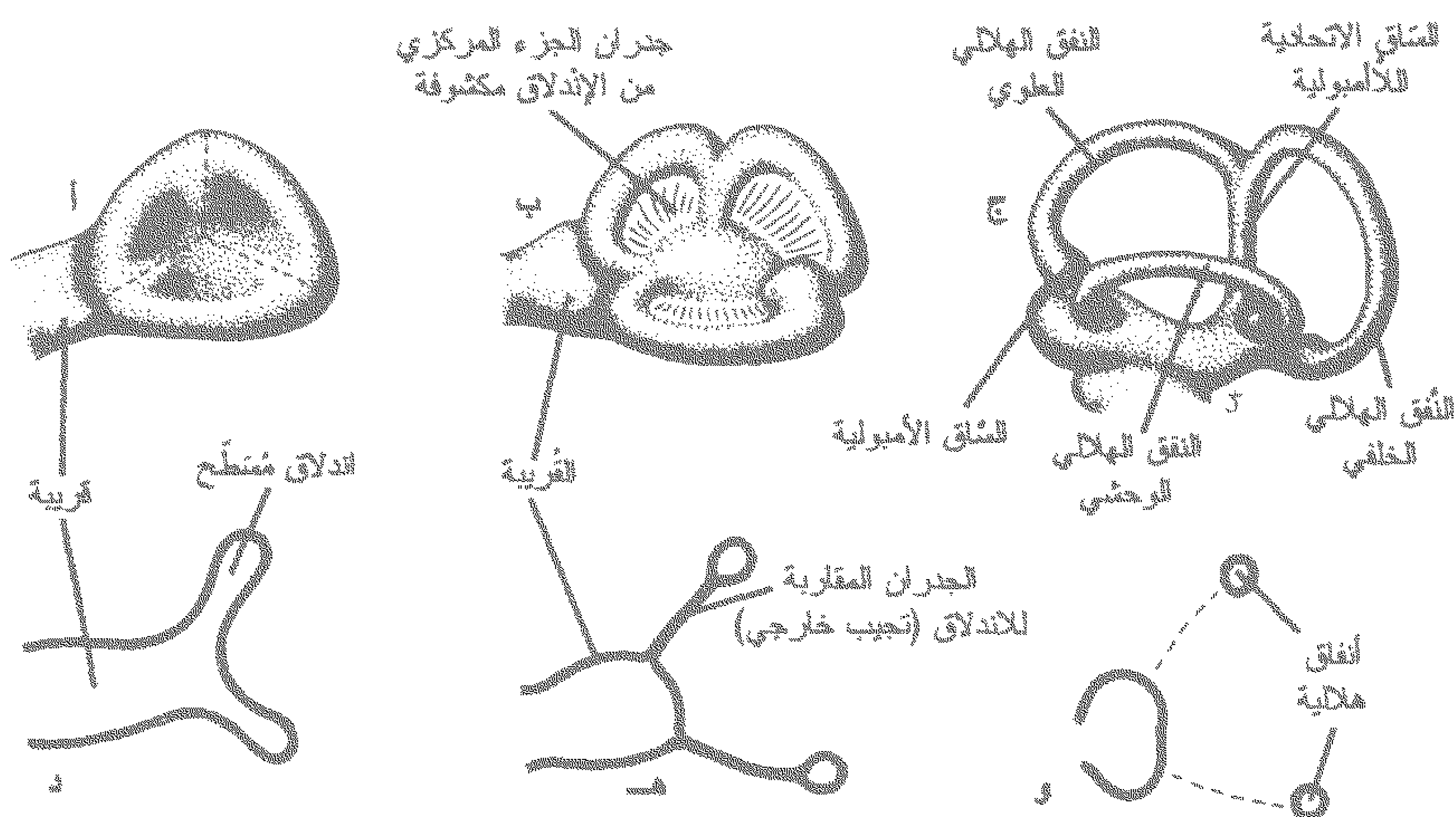
الشكل 5.16: نماء عضو كورتـــي آ. (10) أسابيع **ب**. (5) شهور تقريباً. ج. وليد ناضج Full – term infant لاحظ ظهور الأنفاق الحلزونية في عضو كورتـــي.

القريبة و الأنفاق الهلالية UTRICLE AND SEMICIRCULAR CANALS

تظهر **الأنفاق الهلالية** خلال الأسبوع السادس من النماء، على شكل جيوب خارجية مسطّحة في الجزء القُريبـــي من الحويصل السمعي (الشكل 6.16آ وب) وتتقارب في النهاية الأجزاء المركزية لجدران هذه الجيوب الخارجية واحدة إلى الأخرى (الشكل 6.16ج ود) وتختفي، وتنشأ بذلك ثلاثة أنفاق هلالية (الشكل 6.16 وانظر كذلك الشكل 8.16). تتوسع إحدى النهايتين من كل نفق لتُشكّل **السّاق الأمبوليّة**, أمّا الأخرى فلا تتوسّع (لا تَعرُض)، وهي **السّاق اللاأمبولية** (الشكل 6.16). وتندمج اثنتان من النمط الأخير معاً، ولكن تدخل خمسة سيقان فقط إلى القريبة، ثلاثة منها بأمبولة و اثنتان بدون أمبولة.

تشكّل الخلايا في الأمبولة عُرْفاً هو **العرف الأمبولي** الّذي يحتوي خلايا حسيّة للحفاظ على التوازن. تتنامى نواحي حسيّة مشابهة، هي **البقع السّمعيّة** في جدران القريبة والكييس،

وتُحْمَل الدفعات المتولّدة في الخلايا الحسيّة للأعراف والبقع، نتيجة تغيّر وضعية الجسم إلى الدماغ **بوساطة الألياف الدهليزية من العصب القحفي VIII**.



الشكل 6.16: نماء الأنفاق الهلالية، آ. (5) أسابيع ج. (6) أسابيع، **هـــ**. (8) أسابيع، **ب ود وو** تقارب، التحام، واختفاء، على التوالي، الأجزاء المركزية لجدران الجيوب الخارجية الهلالية، لاحظ الأمبولات في الأنفاق الهلالية.

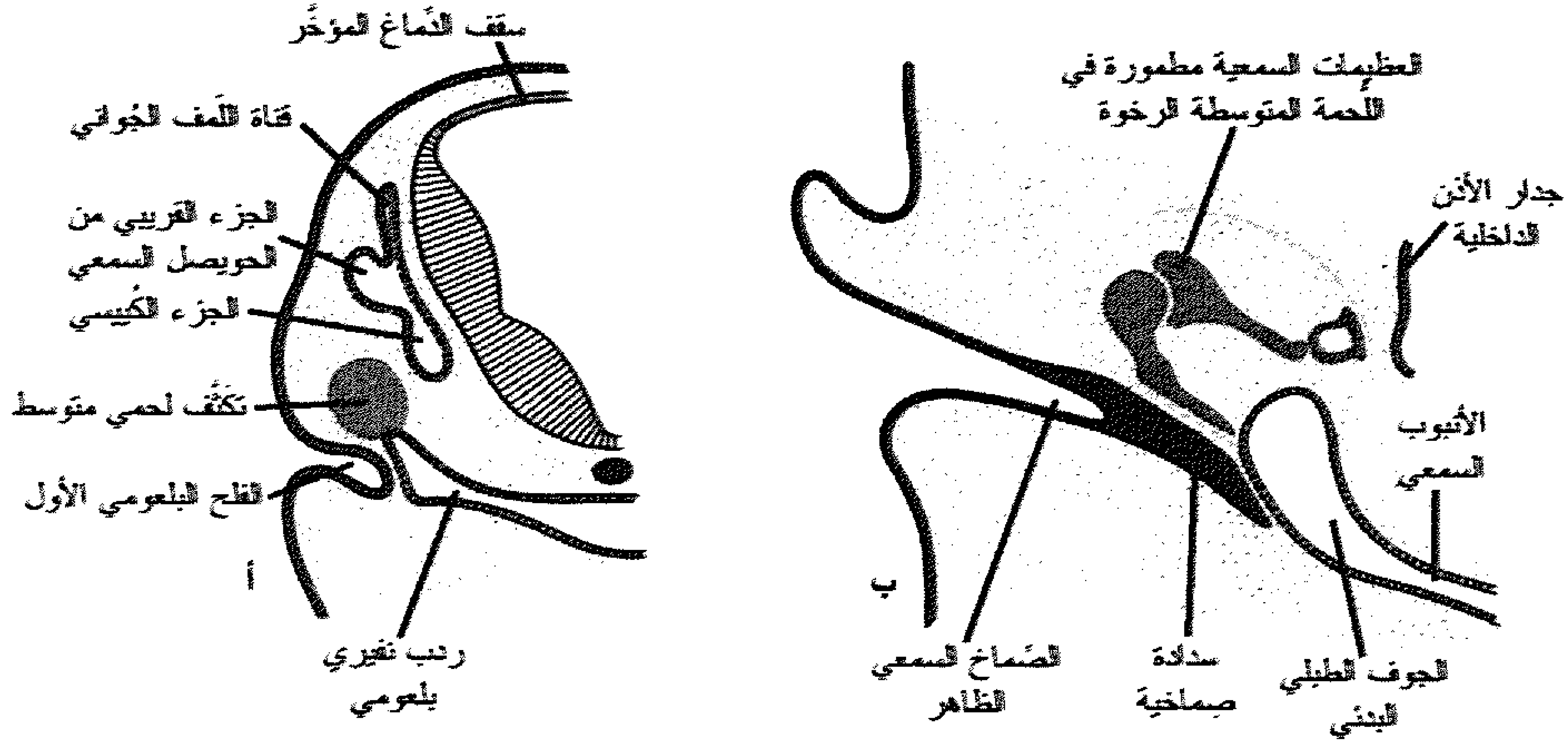
تنفصل مجموعة صغيرة من الخلايا خلال تَشَكُّل الحويصلة السّمعية، عن جداره وتشكّل **العقدة السّمعية التوازنيّة** (الشكل 2.16ج). وتشتق الخلايا الأخرى في هذه العقدة من العرف العصبـــي. تنشطر العقدة فيما بعد إلى جزء **قوقعي** وجزء **دهليزي**، يُعصِّبان الخلايا الحسيّة لعضو كورتـــي، وخلايا الكُييس والقُريبة والأنفاق الهلالية، على التوالي.

الأذن الوسطى Middle Ear

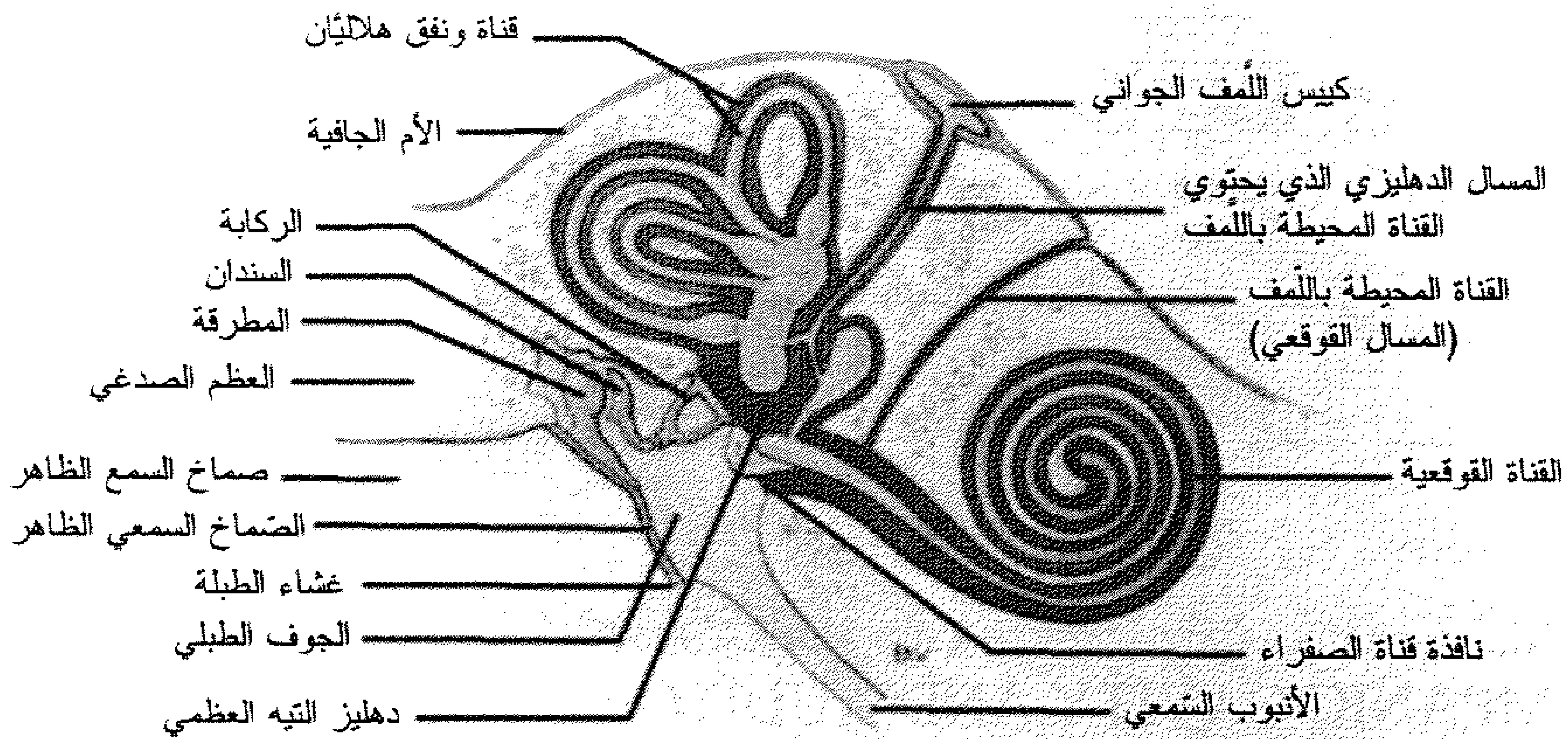
الجَوْف الطّبلي والأنبوب السّمعي (النّفير)
TYMPANIC CAVITY AND AUDITORY TUBE

الجوف الطبلي، الّذي ينشأ في الأدمم الباطن، يشتق من الجيبة البلعومية الأولى (الاشكال 2.16 و7.16). تتمدّد هذه الجيبة في اتجاه وحشي وتصبح على تماس مع أرضية الفلح البلعومي الأوّل. يَعرُض الجزء القاصي من الجيبة، أي **الرّدب النّفيري الطّبلي**، ويُعطي المنشأ للجوف

الطّبلي الأوّلي، ويبقى الجزء الدّاني ضيّقاً ويشكّل **النّفير** الشكلان 7.16ب و8.16). ويتواصل الجوف الطّبلي عبره مع البلعوم الأنفي.



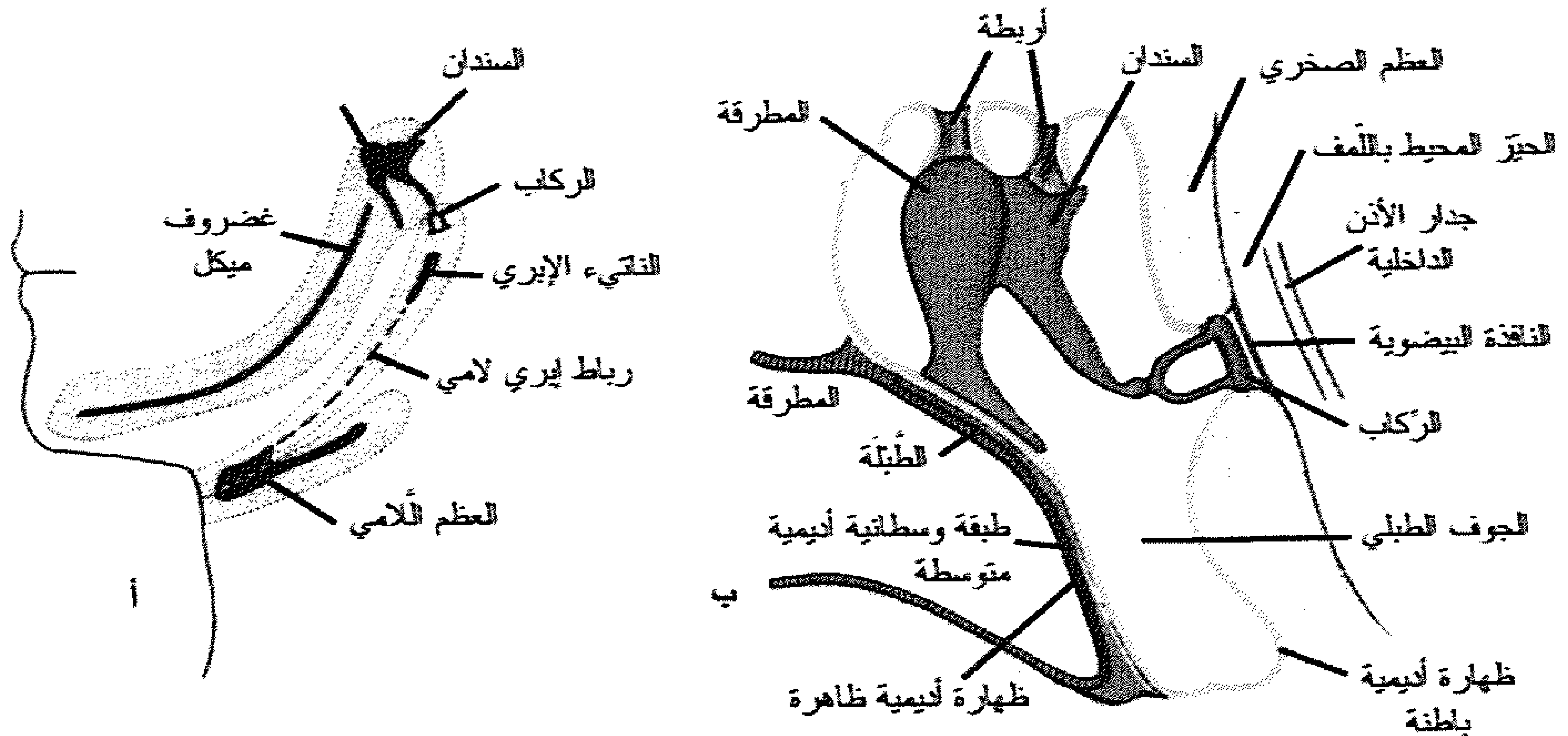
الشكل 7.16: آ. مقطع مستعرض عبر جنين -7 أسابيع في ناحية الدّماغ المؤخّر، يظهر الرّدب النّفيري الطّبلي، والفلح البلعومي الأوّل، وتَكثُّف لُحْمي متوسّط هو بداية نماء العظيمات. **ب**. أذن وسطى تظهر الطلائع الغضروفية للعظيمات السمعيّة. يشير الخط الأصفر الرّفيع في اللّحمة المتوسّطة لتوسّع مستقبلي للجوف الطّبلي البدائي. لاحظ السدادة الصِّماخية الممتدة من الصّماخ السّمعي البدائي إلى الجوف الطّبلي.



الشكل 8.16: أذن تظهر الصّماخ السمعي الظّاهر، والأذن الوسطى مع عظيماتها، والأذن الباطنة.

العُظيمات OSSICLES

يشتق **السندان** و**المطرقة** من غضروف القوس البلعومية الأولى. ويشتق **الرِّكاب** من غضروف القوس الثانية (الشكل 9.16آ). ومع أنَّ العظيمات تظهر خلال النّصف الأوّل من الحياة الجنينية، فإنّها تبقى مطمورة في اللُّحمة المتوسّطة حتـــى الشهر الثامن (الشكل 9.16ب) بينما يذوب النسيج المحيط بها (الأشكال 7.16 و8.16 و9.16ب) وعندئذٍ تتمدّد البطانة الظهارية الأديمية الباطنة للجوف الطّبلي البدائي على طول الجدار للحيّز المتنامي حديثاً، ويصبح حجم الجوّف الطّبلي الآن أكبر بمرتين على الأقل مما سبق، وعندما تُصبح العظيمات مُجردّة على نحو كامل من اللّحمة المتوسّطة المحيطة بها، فإنّ الظّهارة الأديمية الباطنة تُوصلها فيما يشبه المساريق إلى جدار الجوف (الشكل 9.16ب) وتتنامى فيما بعد الأربطة الدّاعمة للعظيمات ضمن هذه المساريق.



الشكل 9.16: آ. مشتقات أول الأقواس البلعومية الثلاثة، لاحظ السندان والمطرقة على الذروة الظهرانية للقوس الأولى والركاب على القوس الثانية. **ب**. تُظهر الأذن الوسطى رأس المطرقة بتماس الطبلة. سيتوطد الركاب بتماس الغشاء على النافذة البيضية، يرتبط جدار الجوف الطبلي مع الظهارة الإدمية الباطنة.

لما كانت المطرقة مشتقّة من القوس البلعومية الأولى، فإن عضلتها، أي العضلة الموتّرة **لغشاء الطبل**، مُعَصَّبة بالفرع الفكي السّفلي من **العصب الثلاثي التوائم** وتُعصّب **العضلة الرّكابيّة** المرتكزة إلى الرّكاب **بالعصب الوجهي**، أي عصب القوس البلعومي الثانية.

يتوسّع الجوف الطّبلي ظهرانياً في الحياة الجنينية المتأخرة، بتشكّل الفجوات في النسيج المحيط ليتشكّل **الغار الطّبلي**. بعد الولادة: تغزو ظهارة الجوف الطّبلي عظم النّاتئ **الخشّائي المتنامي**، وتتشكّل الأكياس الهوائية المبطّنة بالظّهارة (**تَكَوُّن الحجيرات الهوائية**). تُصبح الأكياس الهوائية فيما بعد، على تماس مع الغار والجوف الطّبلي. إنَّ انتشار الالتهابات من الأذن الوسطى إلى الغار والخلايا الخشائية الهوائية مضاعفة شائعة لعداوى الأذن الوسطى.

الأذن الظّاهرة External Ear

الصّماخ السّمعي الظّاهر EXTERNAL AUDITORY MEATUS

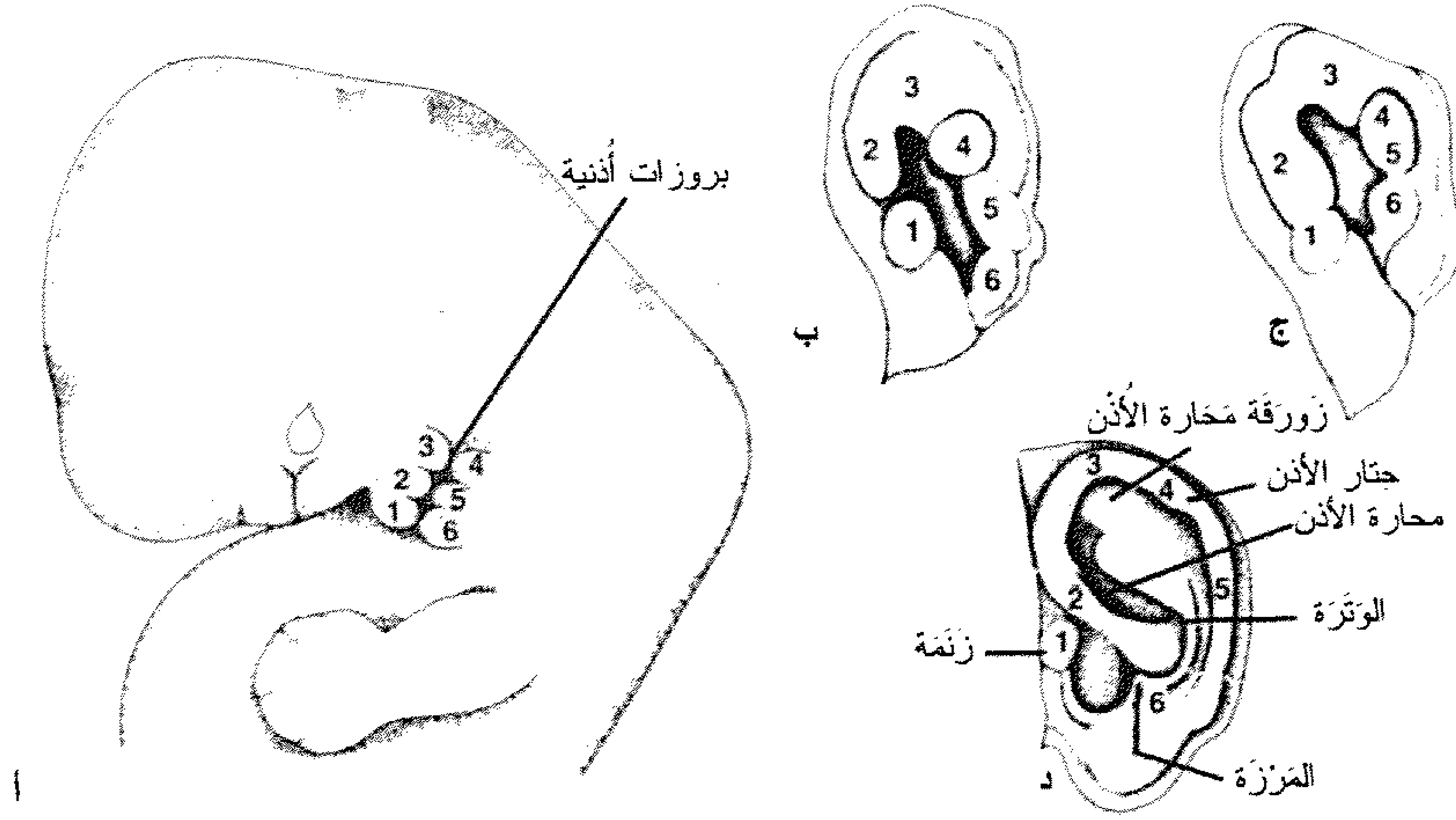
يتنامى **الصّماخ السمعي** الظاهر من الجزء الظهرانـــي للفلح البلعومي الأوّل (الشكل 7.16آ). تتكاثر الخلايا الظهارية في قعر الصّماخ، في بداية الشهر الثالث، مُشكّلة صفيحة ظهارية صلبة هي السدادة الصّماخيّة (الشكل 7.16ب)، تذوب هذه السدادة في الشهر السابع، وتشارك البطانة الظهارية لأرضيّة الصّماخ في تشكيل غشاء الطّبل النّهائي. تبقى السدادة الصّماخيّة حتـــى الولادة أحياناً، ولذا يحدث صَمَم خلقي.

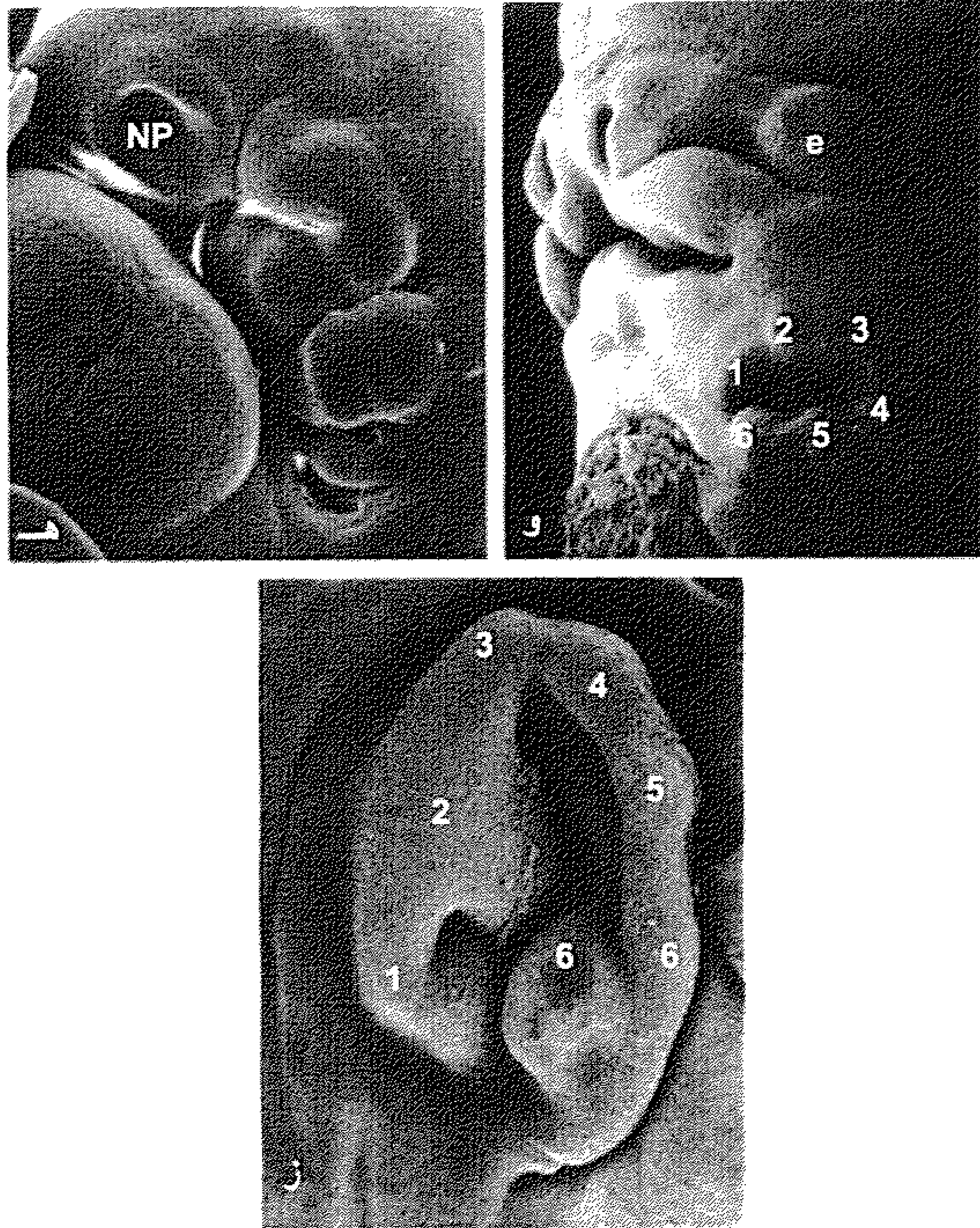
الطَّبلة أو الغشاء الطّبلي EARDRUM OR TYMPANIC MEMBRANE

يتألف غشاء الطّبل من: (آ) بطانة ظهارية أديمية ظاهرة في قعر الصِّماخ السّمعي. (ب) بطانة ظهارية أديمية باطنة للجوف الطّبلي. (ج) طبقة وسطانية من نسيج ضام (الشكل 9.16ب) يُشكّل الطبقة الليفيّة. يرتكز الجزء الأكبر من غشاء الطّبل بقوّة إلى مقبض المطرقة (الشكلان 8.16 و9.16 ب) ويشكّل الجزء المتبقي الفاصل بين الصّماخ السّمعي الظّاهر والجوف الطّبلي.

صيوان الأذن AURICLE

يتنامى **صيوان** الأذن من ستّة تكاثرات لحمية متوسّطة عند النهايات **الظهرانية للأقواس البلعومية الأولى والثانية**، وتحيط بالفلح البلعومي الأوّل (الاشكال 10.16آ وهـــ) إن هذه





الشكل 10.16: آ. منظر جانبـــي لرأس جنين يظهر ستَّةَ بروزات صيوانيّة تحيط بالنهاية الظهرانية للفلح البلعومي الأوّل **ب** إلى **د**. الاندماج والنّماء المترقي للبروزات لتُصبح الصيوان النهائي. **هـ**. البروزات الصيوانية الستّة من القوسين البلعومين الأوّل والثانـــي. H القلب. NP لوحاء أنفيّة. **و**. تصبح البروزات أكثر تحديداً. لاحظ موضع الأذنين بالنسبة للفم والعينين (e). ز. الأذن الظاهرة تامة تقريباً. نمو الفك السفلي وناحية العنق يضع الأذنين في وضعهما الدائم.

التورمّات (**البروزات الصيوانية**)، وهي ثلاثة في كل جانب من الصمّاخ الظاهر، تندمج وتُشكِّل الصيوان النّهائي فيما بعد (الشكل 10.16 ب–د وز). تظهر شذوذات نمائية شائعة في الصيوان. عندما تحدث مضاعفات في اندماج البروزات الصيوانيّة، تكون الآذان الظّاهرة في النّاحية أسفل العنق في البداية (الشكل 10.16و)، لكن تصعد إلى جانب الرّأس في مستوى العينين مع نماء الفك السّفلي.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

الصّمم وشذوذات الأذن الظاهرة Deafness and external ear abnormalities

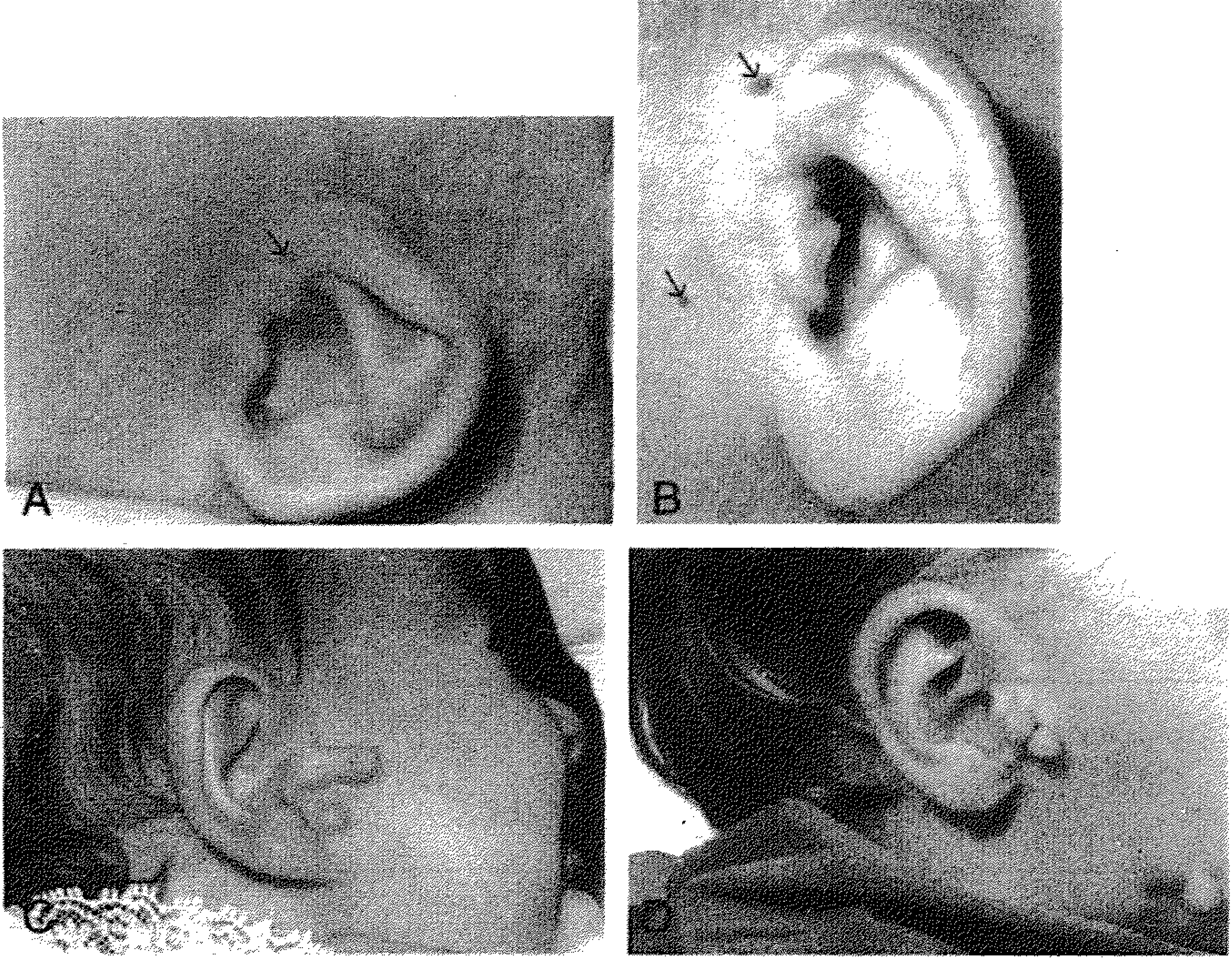
الصَّمَم الخَلْقي: يتصاحب عادة مع بكامة Deaf-mutism، ويمكن أن ينجم عن نماء شاذ للتيهين الغشائي والعظمي أو بسبب تشوهات العظيمات السّمعية وغشاء الطّبل. يكون الجوف الطّبلي والصّماخ الظاهر غائبين في الحالات الوخيمة.

تنجم معظم أشكال الصَّمْم الخَلْقي عن عوامل وراثية، ولكن ربّما تتداخل عوامل بيئية أيضاً مع النماء السَّوي للأذن الباطنة والوسطى ففيروس الحصبة الألمانية (الحميراء) الذي يمكن أن يُصيب الجنين في الاسبوع السّابع أو الثامن، يمكن أن يسبب أذى وخيماً لعضو كورتــي، واقتُرِحَ كذلك أنّ التهاب سنجابية النّخاع (شلل الأطفال) وكَثرَة الأرومات الحمر الجنينية erythroblastosis fetalis، والدّاء السّكري، وقصور الدّرقية وداء المقوّسات Toxoplasmosis يمكن أن تسبّب صمماً خلقياً.

عيوب الأذن الظاهرة شائعة، وتتضمن شذوذات بسيطة ووخيمة (الشكل 11.16) وهي هامة من وجهة النظر السيكولوجيّة النفسية ولما تُسبِّبه من رضح انفعالي emotional trauma وبسبب حقيقة تصاحبها غالباً بتشوهات أخرى. لذا يجب فحص الرّضع المصابين بها بعناية بحثاً عن شذوذات أخرى. تضم جميع المتلازمات الصبغية الشائعة، ومعظم المتلازمات الأقل شيوعاً، شذوذات أذنية كأحد مميّزاتها.

الطَّغوات والزوائد الجلدية أمام صيوان الأذن Priarauricluar appendoees and pits هي انخفاضات جلدية ضَحْلة وسليلات جلدية على التوالي، أمام الأذن، يمكن أن تشير الطغوات لنماء شاذ للبروزات الصيوانية، بينما يمكن أن تكون الزوائد بسبب بروزات إضافية، ومثل

بقيّة عيوب الأذن الظاهرة، يتصاحب كلاهما مع تشوهات أخرى.



الشكل 11.16: آ. صغَر صيوان الأذن مع طَعْوة أمام الصيوان (السهم). **ب**. طَعْوات أمام الصيوان (الأسهم). ج و**د** زوائد جلدية أمام الصيوان (سليلات جلدية) لاحظ الموضع المنخفض للزائدة في **د**.

ملخّص Summary

تتألف الأذن من ثلاثة أجزاء لها مناشئ مختلفة، ولكنها تعمل وتقوم بوظيفتها كوحدة واحدة، تـنشأ **الأذن الباطنـة** من **الحويصل السّمعي**، الذي ينفصل في الأسبوع الرابع من النماء عن الأديم الظاهر السّطحي، وينقسم هذا الحويصل إلى: مُكوّن بطنانـي ينشأ عنه **الكييس والقناة القوقعية**، ومُكوّن ظهرانـي ينشأ عنه **القريبة والأنفاق الهلالية وقناة اللّمف الباطن** (الأشكال 3.16 و6.16 و8.16)، هذه البنـى الظهارية التـي تشكّلت تُعرف بمجموعها باسم **التّيه الغشائي**. باستثناء **القناة القوقعية** التـي تشكّل **عضو كورتـي**، فإنَّ جميع البنـى المشتقة من التّيه الغشائي تشارك في عملية التوازن.

تُبطّن **الأذن الوسطى**، المؤلّفة من **الجوف الطّبلي والنّفير**، بظهارة من منشأ أديمي باطن ومشتقة من الجيبة البلعومية الأولى. يمتد النّفير بين الجوف الطّبلي والبلعوم الأنفي. تشتق العظيمات، التـــي تنقل الصوت من غشاء الطّبل إلى النافذة البيضوية، من القوسين البلعومين الأوّل (**المطرقة والسندان**) والثانـــي (**الرّكاب**) (الشكل 9.16).

يتنامى **الصّماخ السّمعي الظاهر** من الفلح البلعومي الأوّل، ويفصله عن الجوف الطّبلي غشاء الطّبل. يتألف غشاء الطّبل من (آ) بطانة ظهارية أديمية ظاهرة. (ب) طبقة وسطانيّة من اللّحمة المتوسّطة، (ج) وبطانة أديميّة باطنة من الجيبة البلعومية الأولى.

يتنامى **الصيوان** من ستٍّ بروزات لحمية متوسّطة (الشكل 10.16) على طول القوسين البلعوميين الأوّل والثانـــي. غالباً ما تتصاحب عيوب الصيوان مع تشوّهات خلقيّة أخرى.

مشاكل للحل

1. *وليد لديه صغر صيوان الأذن في الجانبين. هل عليك البحث عن تشوهات أخرى؟ ما المجموعة الخلوية التـــي يمكن أن تُكتنف في المنشأ الجنينـــي لهذا العيب؟*

قراءات مقترحة

Ars B: Organogenesis of the middle ear structures. *J. Laryngol Otol* 103:16, 1989.

Fritzsch B, Beisel KW: Evolution of the nervous system: evolution and development of the vertebrate ear. *Brain Res Bull* 55:711, 2001.

McPhee JR, Van De Water TR: Epithelial mesenchymal tissue interactions guiding otic capsule formation: the role of the otocyst. *J Embryol Exp Morphol* 97:1, 1986.

Michaels L: Evolution of the epidermoid formation and its role in the development of the middle ear and tympanic membrane during the first trimester. *J Otolaryngol* 17:22, 1988.

Michaels L, Soucek S: Auditory epithelial migration on the human tympanic membrane: 2. The existence of two discrete migratory pathways and their embryological correlates. *Am J Anat* 189:189, 1990.

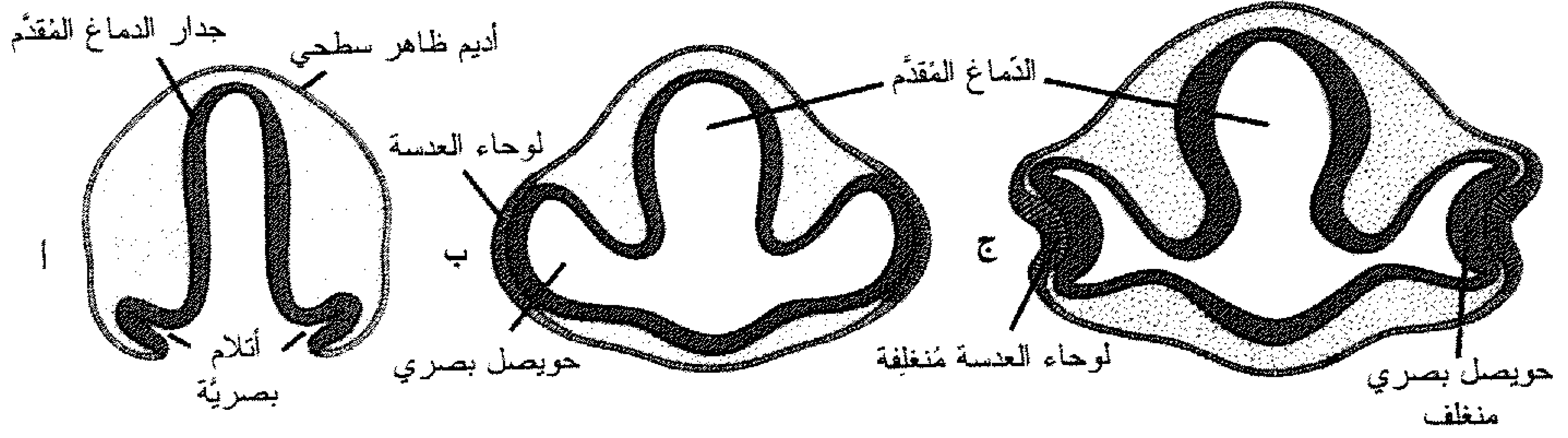
O'Rahilly R: The early development of the otic vesicle in staged human embryos. *J Embryol Exp Morphol* 11:741, 1963.

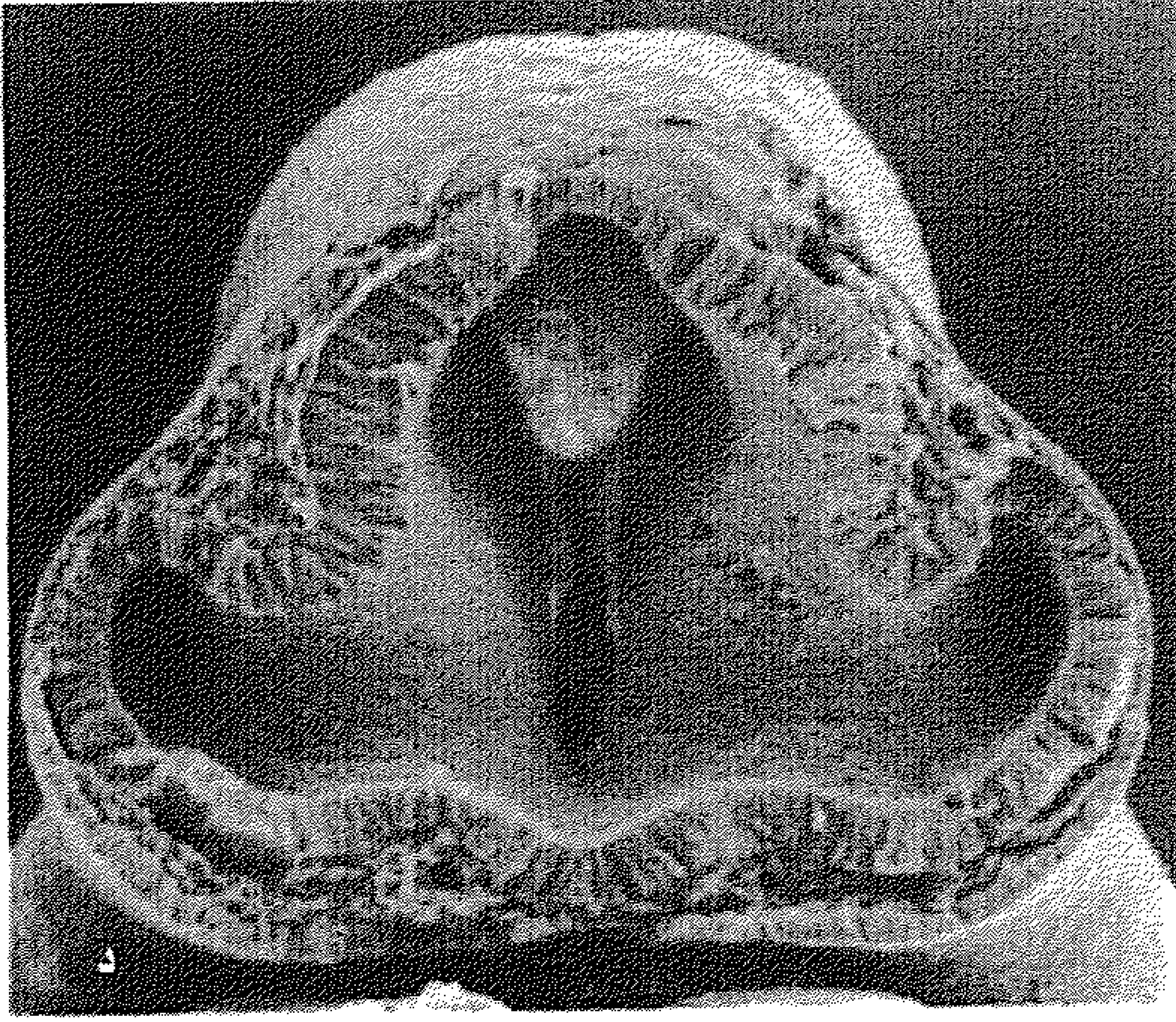
الفصـــل السابع عشر

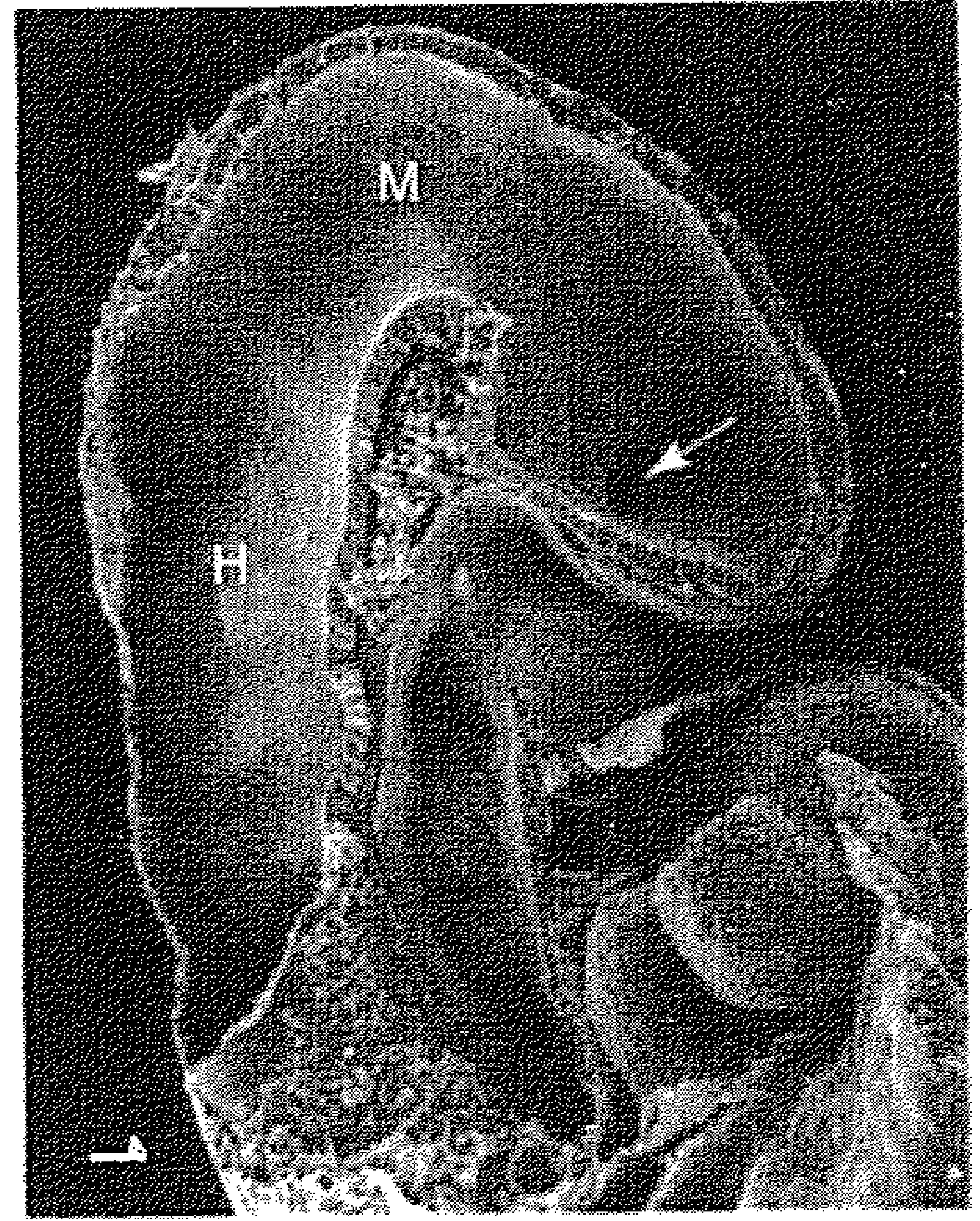
العيــن Eye

القُديح البصري والحويصلة العَدَسيّة
Optic Cup and Lens Vesicle

تظهر العيــن المَتنامية في اليوم(22) من عمــر الجنين على شكـــل زوج من الأتلام الضّحلة على جانبـــي الدّماغ المقدّم (الشكل1.17) . مع انــغلاق الأنبوب العصبـــي، تشكّل هذه الأتلام جيـــباتٍ خارجية من الدّماغ الأمامي، هي الحويصلات البصريّة. تصبح هذه الحويصلات على تماس مع الأديم الظاهر السّطحي فيما بعد وتحرّض حـــدوث تبدّلات ضرورية فـــي الأديم الظاهر لتشكّل العدسة. (الشكل1.17) . وبعد فترة قصيرة من ذلك يبدأ الحويصل البصري بالإنغماد ويشكّل قديـــحاً بصرياً مزدوج الجدار (الشكلان1.17 و 2.17آ). يفصل بين الطبقتين الدّاخلية والخارجيـــة من هذا القديح في البدايةً لمعة هي الحيّز داخل الشبكيّة (الشكل2.17 ب انظر كذلك الشكل)آ4.17 ، لكن تختفي هذه اللّمعـــة بعد فترة قصيرة وتتقارب الطبقتان واحدة إلى الأخرى (انظر الشكل4.17) . لا يقتصر الإنغماد على الجزء المركزي من القديح، لكن



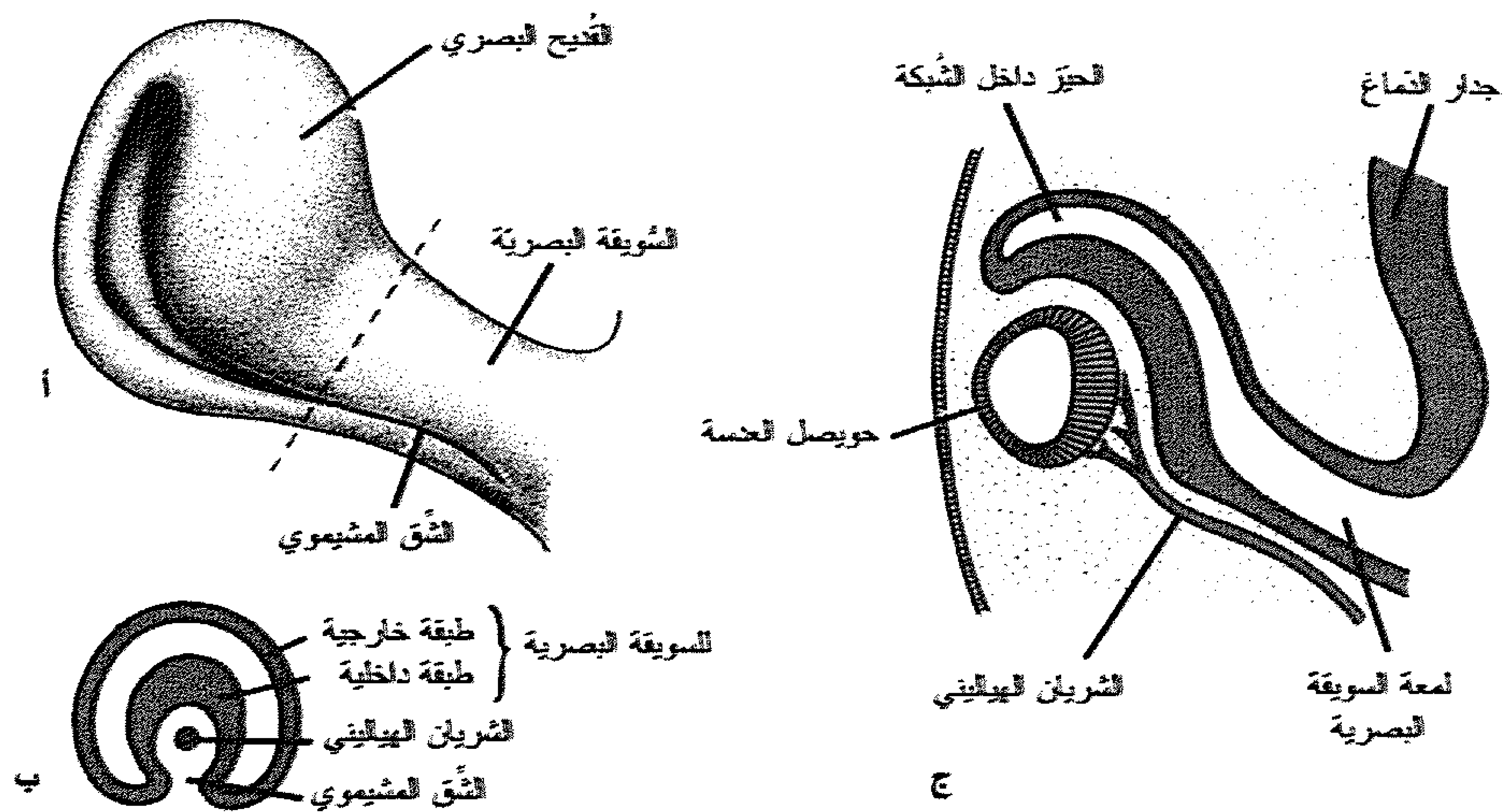




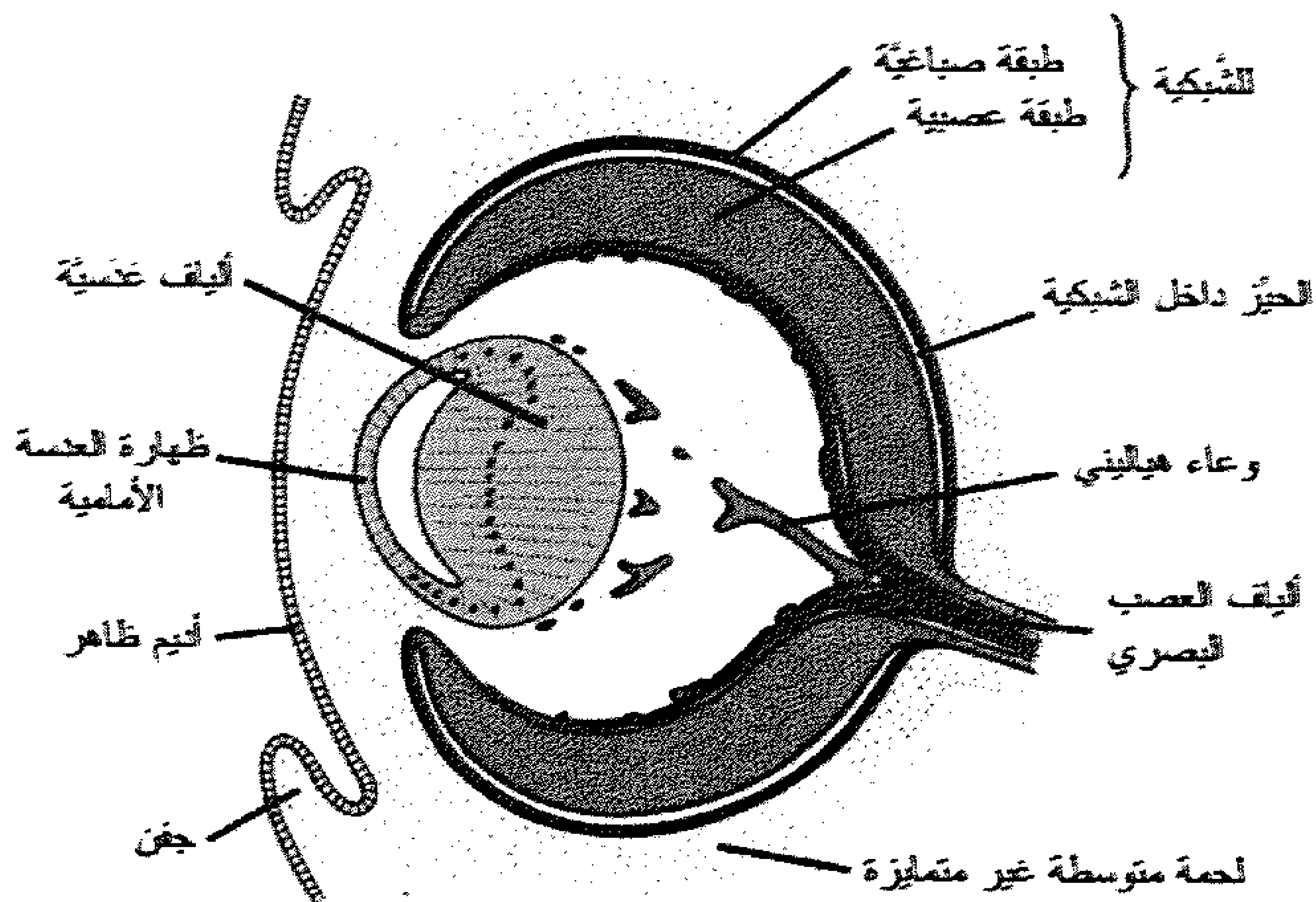
الشكل 1.17: آ. مقطع مستعرض عبر الدّماغ المقدّم لجنين بعمر 22 يوم (14 جسيدة تقريباً) يظهر الأتلام البصرية. **ب**. مقطع مستعرض عبر الدّماغ المقدّم لجنين بعمر (4) أسابيع يُظهر الحويصلات البصرية على تماس مع الأديم الظاهر السّطحي. لاحظ الثخانة البسيطة في الأديم الظاهر (لوحاء العَدَسة). **ج**. مقطع مستعرض عبر الدّماغ الأمامي لجنين (5) مم يظهر انغماد الحويصل البصري ولوحاء العَدَسة **د**. صورة مجهرية الكترونية تفريسية تظهر منظراً جبهياً (أمامياً) لجنين فأر في مرحلة مشابهة لتلك المشاهدة في **ب**. **هـ**. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر أثناء تشكّل الحويصل البصري. الجنين وقد قطع سهمياً لإظهار باطن الحويصلات الدّماغية والجيبات الخارجية للحويصل البصري (السهم) من الدماغ المقدّم. *H* الدماغ المؤخّر *M* الدّماغ المتوسّط.

ينغمد أيضاً جزء من السطح السفلي (الشكل 2.17آ) ليتشكّل شق المشيمية choroids fissure. يسمح تَشكُّل هذا الشّق لشريان الزّجاجيّة بالوصول إلى الغرفة الأمامية للعين (الشكلان 3.17 و4.17 وانظر كذلك الشكل 8.17). وتندمج خلال الأسبوع السابع حواف

شق المشيمية، ويصبح فم القديح البصري فتحة مدوّرة، هي الحدقة المستقبليّة.

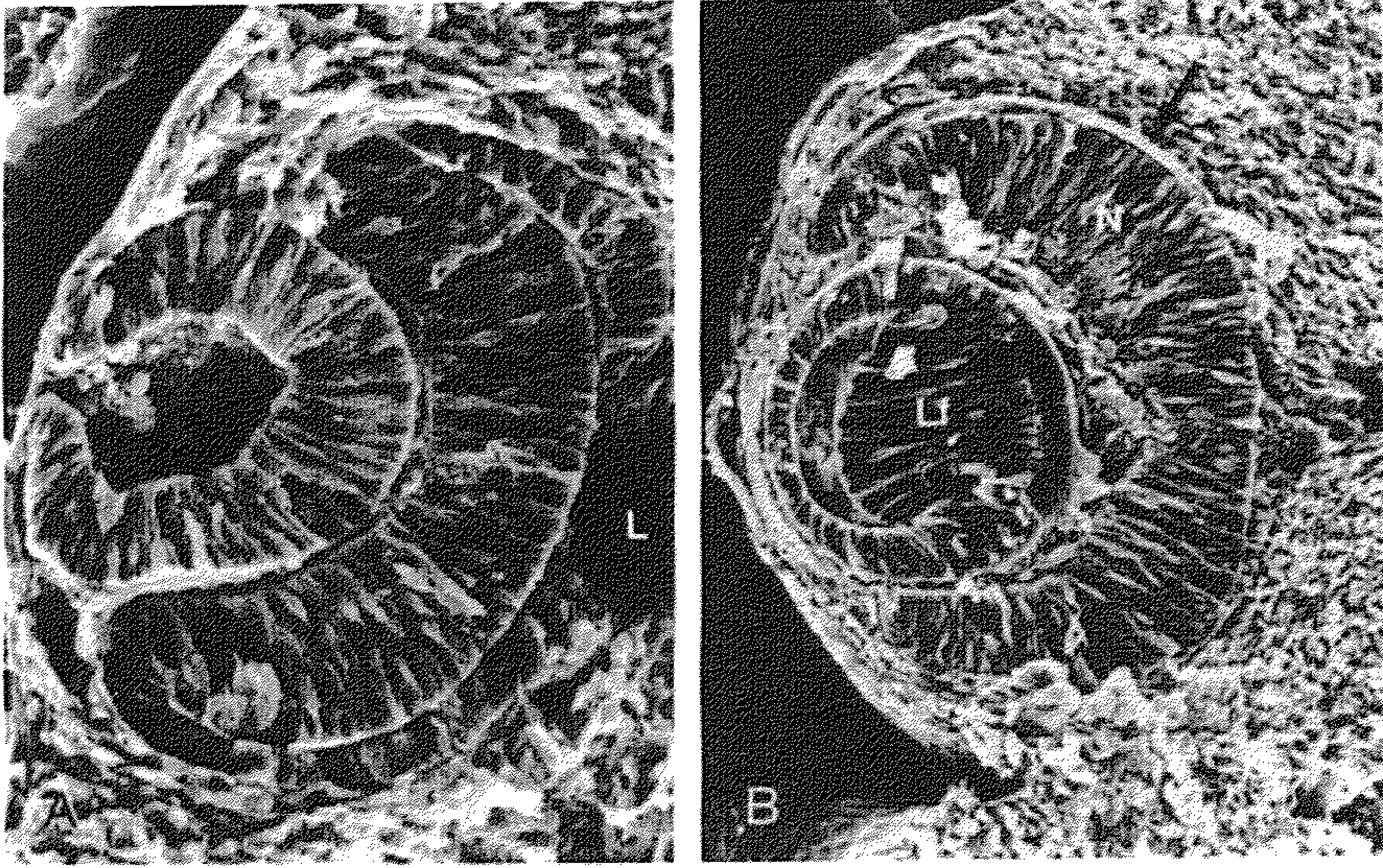


الشكل 2.17: آ. منظر بطناني جانبي للقديح البصري والسويقة البصرية لجنين بعمر 6 أسابيع. شقّ المشيميّة على السطح الباطن للسويقة البصرية يستدقُّ تدريجياً. **ب**. مقطع مستعرض عبر السويقة البصرية كما هي في آ يظهر شريان الزجاجيّة في شق المشيميّة. ج. مقطع عبر الحويصلة العدسيّة، والقديح البصري، والسُّويقة البصرية، في مستوى شق المشيميّة.



الشكل 3.17: مقطع عبر العين لجنين (7) أسابيع. منْشَم العين مُسَجَّى (منطمر) تماماً ضمن اللّحمة المتوسّطة، تتقارب ألياف الشّبكية العصبية باتجاه العصب البصري.

تبدأ خلايا الأديم الظّاهر السّطحي في خلال هذه الأحداث، بالتماس البدئي مع الحويصل البصري، وتبدأ بالتطاول وتشكّل لوحاء العَدَسة (الشكل 1.17) تنغمد هذه اللوحاء، فيما بعد وتتطوّر إلى الحويصلة العَدَسيّة. وتفقد الحويصلة العَدَسيّة تماسها مع الأديم الظاهر السّطحي خلال الأسبوع الخامس, وتتوضع في فم القديح البصري (الأشكال 2.17ج و3.17 و4.17).

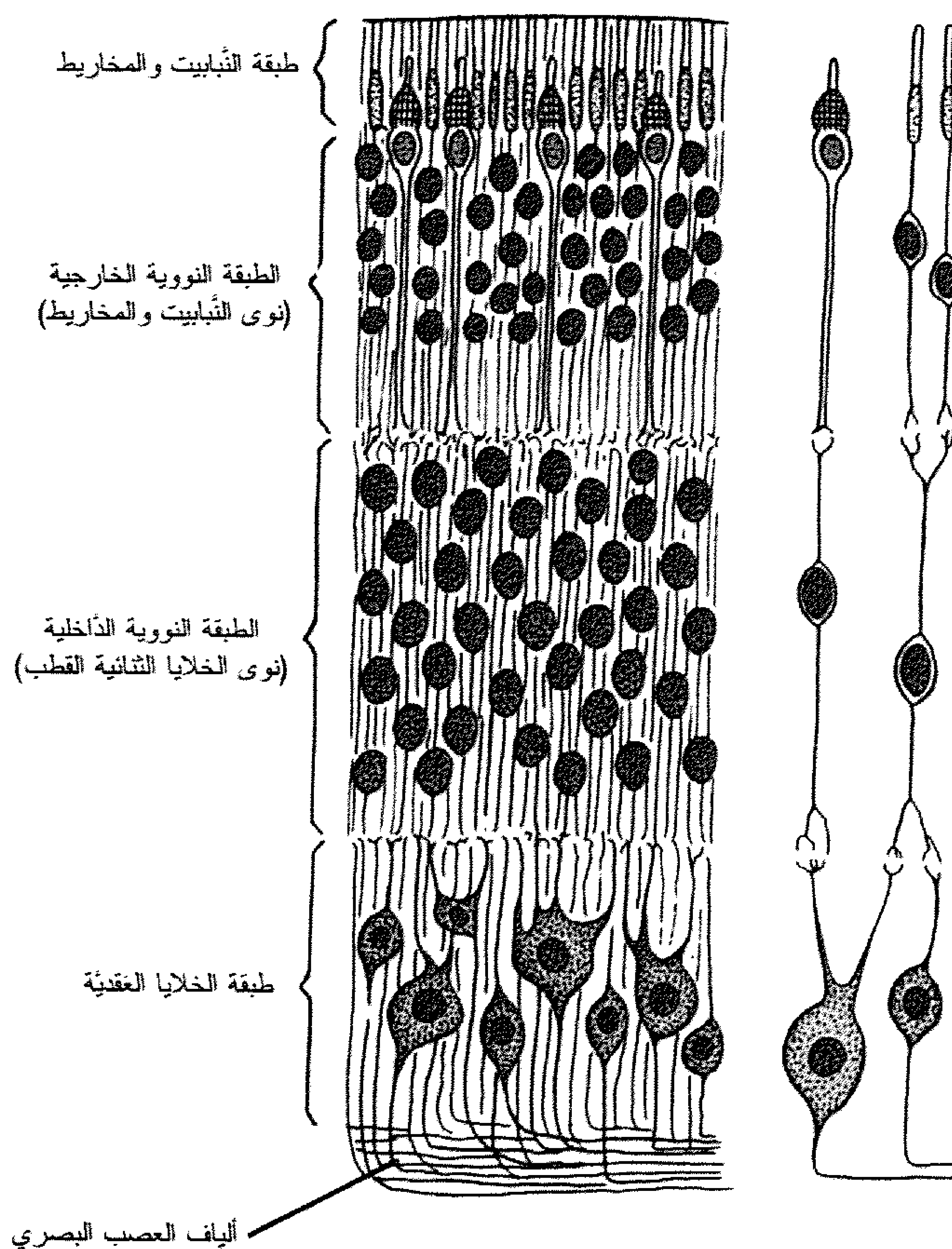


الشكل 4.17: صور مجهرية الكترونية تفريسية لمقاطع عبر عيون أجنّة فئران في مراحل مماثلة لـــ (آ). جنين بشري (6) أسابيع و(**ب**) (7) أسابيع. آ. الحويصلة العدسيّة المتشكلة، لم تنغلق تماماً: طبقتا القديح البصري, ولمعة (L) السُّويقة البصرية. (قارن مع الشكل2.17 ج). **ب**. ألياف عدسية (Lf) وتَشَكُّل الطبقتين العَصَبيّة (N) والمصطبغة (السهم) (قارن مع الشكل 3.17).

الشّبكيّة, القزحيّة, والجسم الهدبــي Retina, Iris, and ciliary body

تعرف الطبقة الخارجية من القديح البصري والتــي تتميز بوجود حُبيبات مُصْطَبغة صغيرة، باسم **الطبقة المصطبغة للشبكية** (الشكل 3.17 و4.17 و7.17) إنَّ نماء **الطبقة الدّاخلية (العصبية)** من القديح البصري أكثر تعقيداً. إنَّ الأخماس الأربعة الخلفية، أي **الجزء البصري للشّبكيّة**، تحتوي خلايا محاذية للحيّز داخل الشّبكيّة (الشكل 3.17) تتمايز إلى عناصر مستقبلة للضوء. هي **النّبابيت والمخاريط** (الشكل 5.17) وبجوار هذه الطبقة المستقبلة

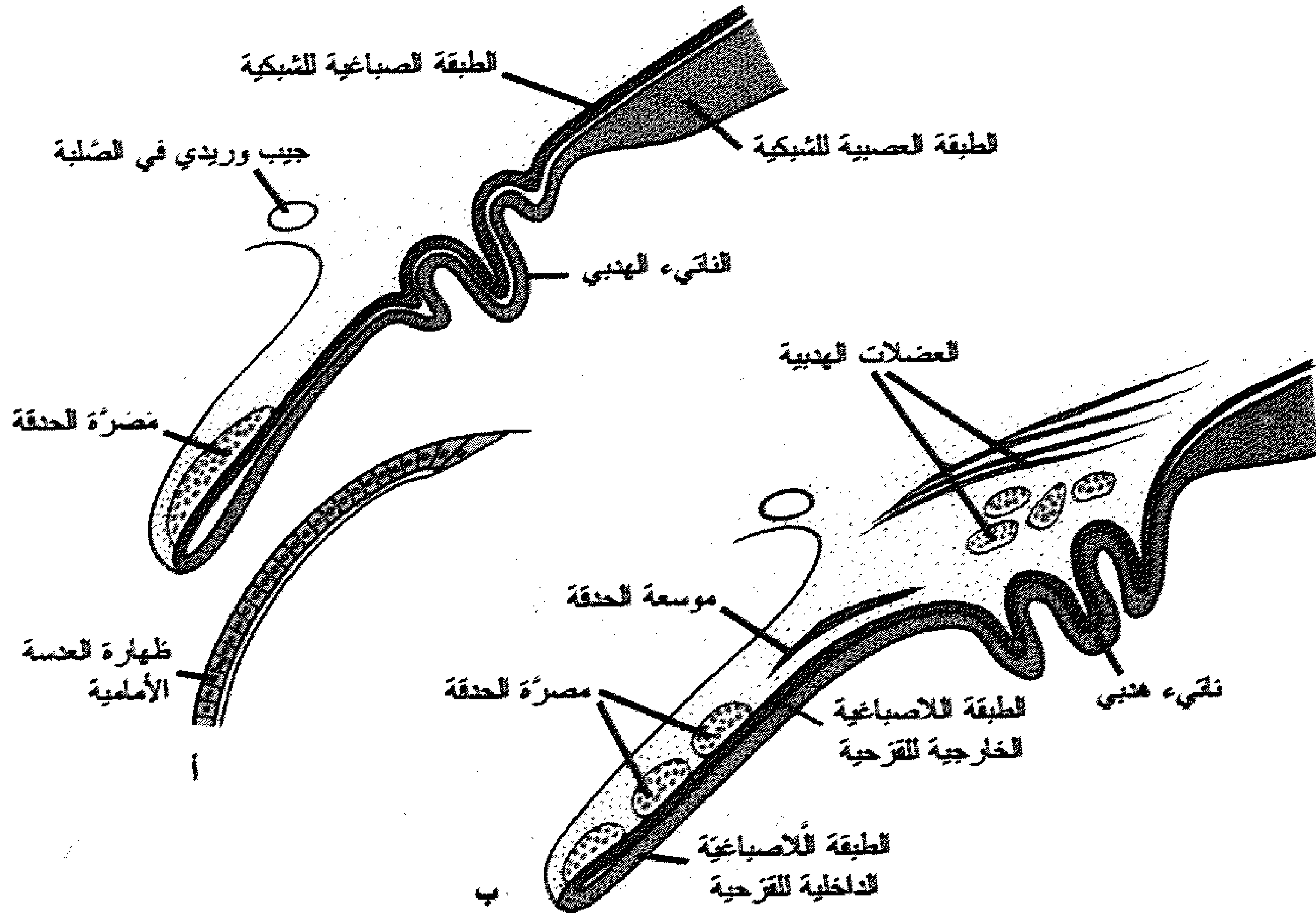
للضوء توجد الطبقة الرّدائيّة، والتـــي، كما في الدماغ، تُعطي المنشأ للعصبونات والخلايا الداعمة، بما في ذلك **الطبقة النووية الخارجية، والطّبقة النووية الدّاخلية وطبقة الخلايا العقديّة** (الشكل 5.17). توجد على السطح طبقة ليفية تحتوي محاوير الخلايا العصبية للطبقات الأعمق، تتلاقى الألياف العصبية في هذه المنطقة باتجاه السويقة البصرية، التـــي تتنامى إلى العصب البصري (الشكلان 3.17 و5.17) وبذلك تمر الدُفعات الضوئية عبر معظم طبقات الشبكية قبل أن تصل إلى النّبابيت Rods والمخاريط.



الشكل 5.17: الطبقات المختلفة لجزء الشبكية البصري عند جنين بعمر (25) أسبوع تقريباً.

إنَّ الخُمْس الأمامي من الطبقة الدّاخلية، أي **الجزء الأعمى للشبكية**، يبقى بثخانة طبقة

خلوية واحدة، وينقسم فيما بعد إلى **الجزء القزحوي للشبكية** الّذي يشكّل الطبقة الدّاخلية للقزحية، **والجزء الهدبـــي للشبكية** الذي يشارك في تشكيل **الجسم الهدبـــي** (الشكلان 6.17 و7.17).

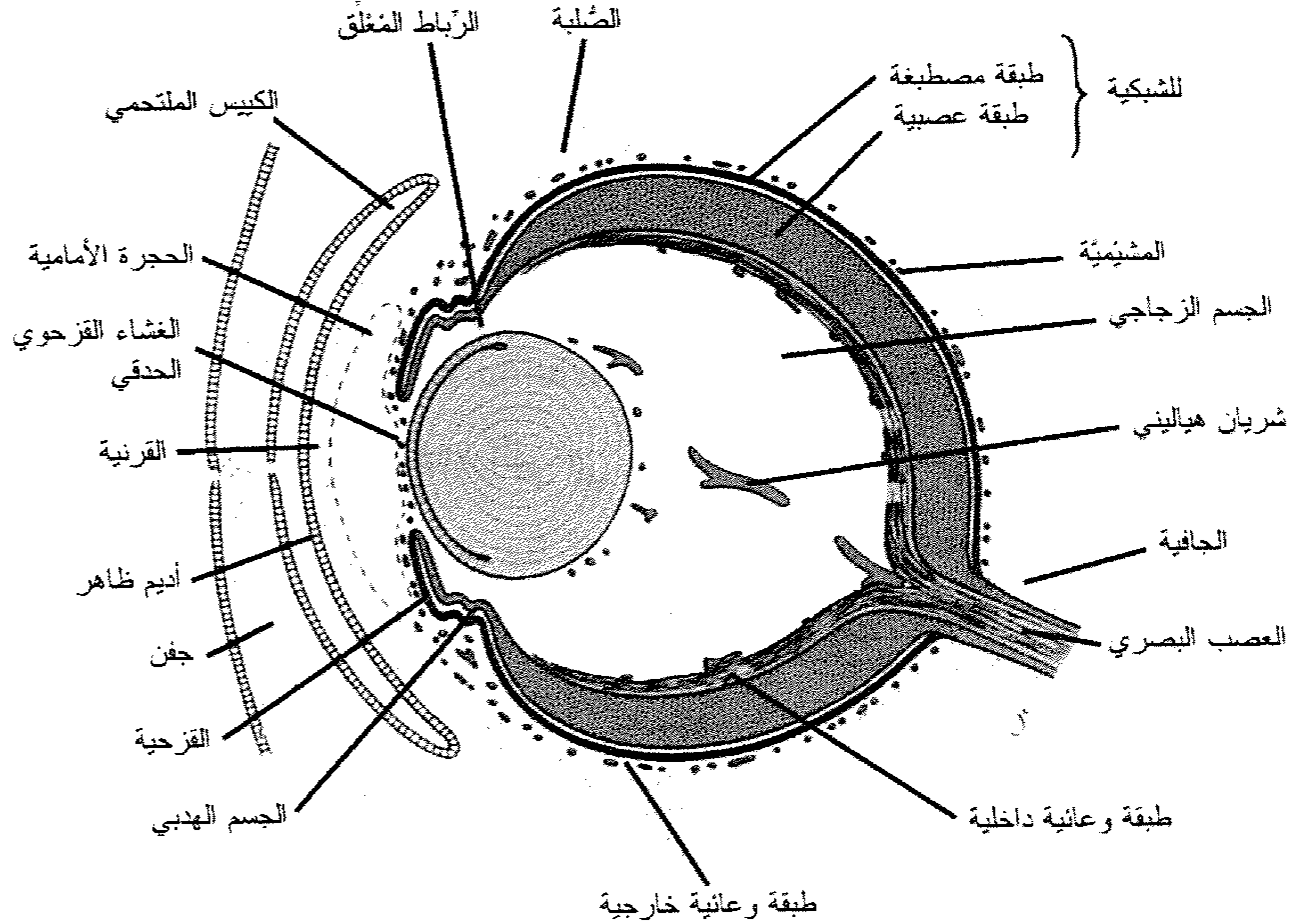


الشكل 6.17: نماء القزحيّة iris والجسم الهدبـــي ciliary body. حافة القُديح البصري optic cup وهو مُغطّى باللّحمة المتوسّطة mesenchyme، والتـــي تتطوّر فيها المصرّة sphincter والمُوسِعَة للحدقة dilator pupillae من الأديم الظاهر المُستبطن underlying ectoderm.

و تمتلئ خلال ذلك الناحية بين القديح البصري والظهارة السطحية المغطية، بلُحمة متوسّطة رخوة (الأشكال 3.17 و4.17 و7.17) تتشكّل **العضلات المَصرّة والموسِعَة للحدقة** في هذا النسيج (الشكل 6.17)، تتنامى هذه العضلات من الأديم الظاهر المستبطن للقديح البصري. تتشكّل القزحيّة عند البالغ بالطبقة الظاهرة التـــي تحتوي الصِّباغ، والطبقة غير المصطبغة للقديح البصري، وطبقة من نسيج ضام مُوعًّى بشدّة يحتوي العضلات الحّدقية (الشكل 6.17).

يمكن تمييز **الجزء الهدبـــي للشبكية** بسهولة بطياته الواضحة (الأشكال 6.17ب و7.17). يُغطّى خارجياً بطبقة من اللُّحمة المتوسّطة التـــي تُشكّل **العضلة الهدبية**، ويتصل في الدّاخل

إلى العدسة بوساطة شبكة من الألياف المرنة، هي **الرباط المُعَلّق** أو النُّطيْقَة (الشكل 7.17) يبدّل تقلُّص العضلة الهدبيّة توتّر الرّباط ويُضبط بانحناء العدسة.



الشكل 7.17: مقطع عبر العين لجنين بعمر (15) أسبوعاً يُظهر الغرفة الأمامية والغشاء القزحي الهدبـــي iridopupillary membrane، والطبقتين الوعائيتين الداخلية والخارجية والمشيمية، والصُّلبة.

العدسة Lens

بعد فترة قصيرة من تشكّل الحويصلة العدَسيّة lens vesicle (الشكل 2.17ج)، تبدأ خلايا الجدار الخلفي بالتطاول أمامياً وتُشكّل أليافاً طولانية تملأ لمعة الحويصلة تدريجياً (الشكلان 3.17 و4.17 ب). تصل هذه **الألياف العَدسية الأوّلية** إلى الجدار الأمامي للحويصلة العدسية، مع نهاية الأسبوع السابع، ولا ينتهي نمو العدسة في هذه المرحلة، وفي جميع الأحوال تضاف ألياف عَدَسيّة جديدة (ثانوية) باستمرار إلى اللب المركزي central core.

المشيميّة، والصُّلبة والقرنيّة Choroid, Sclera and Cornea

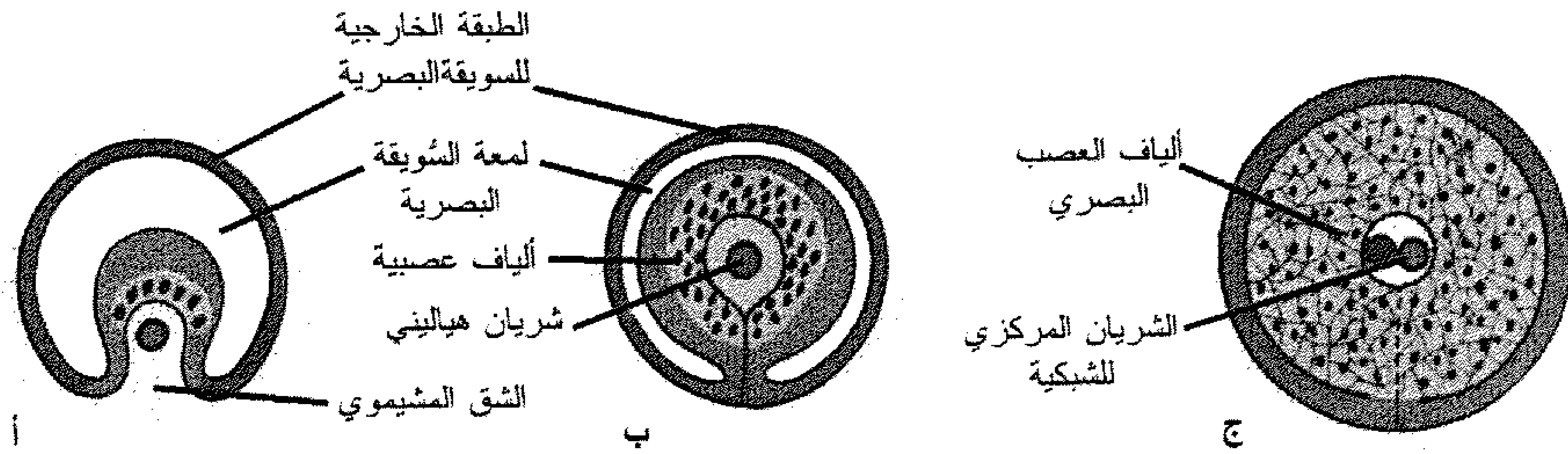
يُحاط مِنْشَم العين eye primordium تماماً بلُحمة متوسّطة رخوة loose mesenchyme

في نهاية الأسبوع الخامس، (الشكل 3.17) وسرعان ما يتمايز هذا النسيج إلى طبقة داخلية تُقارن بالأم الحنون pia mater للدّماغ، وطبقة خارجيّة تُقارن بالأم الجافية dura mater. تُشكّل هذه الطبقة الدّاخلية فيما بعد طبقةً مصطبغة مُوعَّاة بشدّة تُعرف **بالمشيمية choroid**، وتتطوّر الطبقة الخارجية لتُصبح الصُّلبة وتتمادى مع الأم الجافية حول العصب البَصري (الشكل 7.17).

يختلف تمايز طبقتـــي اللُّحمة المتوسطة المغطيتين للوجه الأمامي للعين. إذ تتشكل **الغرفة الأماميّة** بوساطة تَشكُّل الفجوات vacuolization، وتشطُر اللّحمة المتوسّطة إلى طبقة داخلية أمام العدسة والقزحيّة، هي **الغشاء القزحي الهدبـــي**، وطبقة خارجية متمادية مع الصُّلبة هي المادة المخصوصة للقرنيّة **substancia propria** of the **cornea**. (الشكل 7.17). تُبطِّنُ الغرفة الأمامية نفسُها بخلايا لُحميّة متوسّطة مسطّحة، وبذلك تتشكّل القرنية بوساطة (آ) طبقة ظهارية مشتقّة من الأديم الظاهر السطحي surface ectoderm، و(ب) **بالمادة المخصوصة** أو **السدى stroma**، التـــي تتمادى مع الصلبة، و(ج) بطبقة ظهارية تجاور الغرفة الأمامية. يختفي الغشاء القزحي الهدبـــي أمام العدسة تماماً مما يوفرّ اتصالاً بين غرفتـــي العين الأمامية والخلفية.

الجسم الزُّجاجي Vitreous Body

لا تحيط اللحمة المتوسطة بمنشم العين من الخارج فقط بل تغزو داخل القديح البصري عن طريق شق المشيمية choroid fissure. وهنا تشكل الأوعية الزُّجاجية hyaloid vessels، التـــي تروي العدسة في أثناء الحياة داخل الرحم وتُشكّل الطبقة الوعائية على السطح الباطن للشبكية retina (الشكل 7.17) وتشكلُ بالإضافة لذلك شبكة دقيقة delicate network من الألياف بين العدسة والشّبكية. وتمتلىء الأحياز الخِلاليّة interstitial spaces لهذه الشبكة فيما بعد بمادة هلامية gelatinous شفّافة، تشكّل **الجسم الزجاجي vitreous body** (الشكل 7.17). تنسدّ الأوعية الزّجاجية في هذه النّاحية وتختفي أثناء الحياة الجنينية، تاركةً خلفها نَفَق الزُّجاجية hyaloid canal.



الشكل 8.17: تحوّل السويقة البصرية إلى العصب البصري آ. الأسبوع السادس (9 مم). **ب**. الأسبوع السّابع (15 مم). ج. الأسبوع التاسع. لاحظ الشريان المركزي للشبكية في العصب البصري.

العصب البصري Optic Nerve

يتصل العصب البصري بالدّماغ بوساطة السويقة البصرية optic stalk التـــي على سطحها البطنانـــي ventral surface تَلَم هو **شقّ المشيمية**. (الشكلان 2.17 و3.17). توجد في هذا الثَلَم الأوعية الزجاجية. تتوضّع الألياف العصبية للشبكية الراجعة إلى الدماغ بين خلايا الجدار الدّاخلي للسويقة (الشكل 8.17). ينغلق شق المشيمية، خلال الأسبوع السّابع، ويتشكّل نفق tunnel ضيّق داخل السّويقة البصرية (الشكل 8.17ب). وينمو الجدار الدّاخلي للسويقة نتيجةً للازدياد المتواصل في عدد الألياف العصبية، ويندمج الجداران الدّاخلي والخارجي للسويقة (الشكل 8.17ج). تُقدّم خلايا الطبقة الدّاخلية شبكةً من الدبق العصبـــي neuroglia تدعَمُ ألياف العصب البصري.

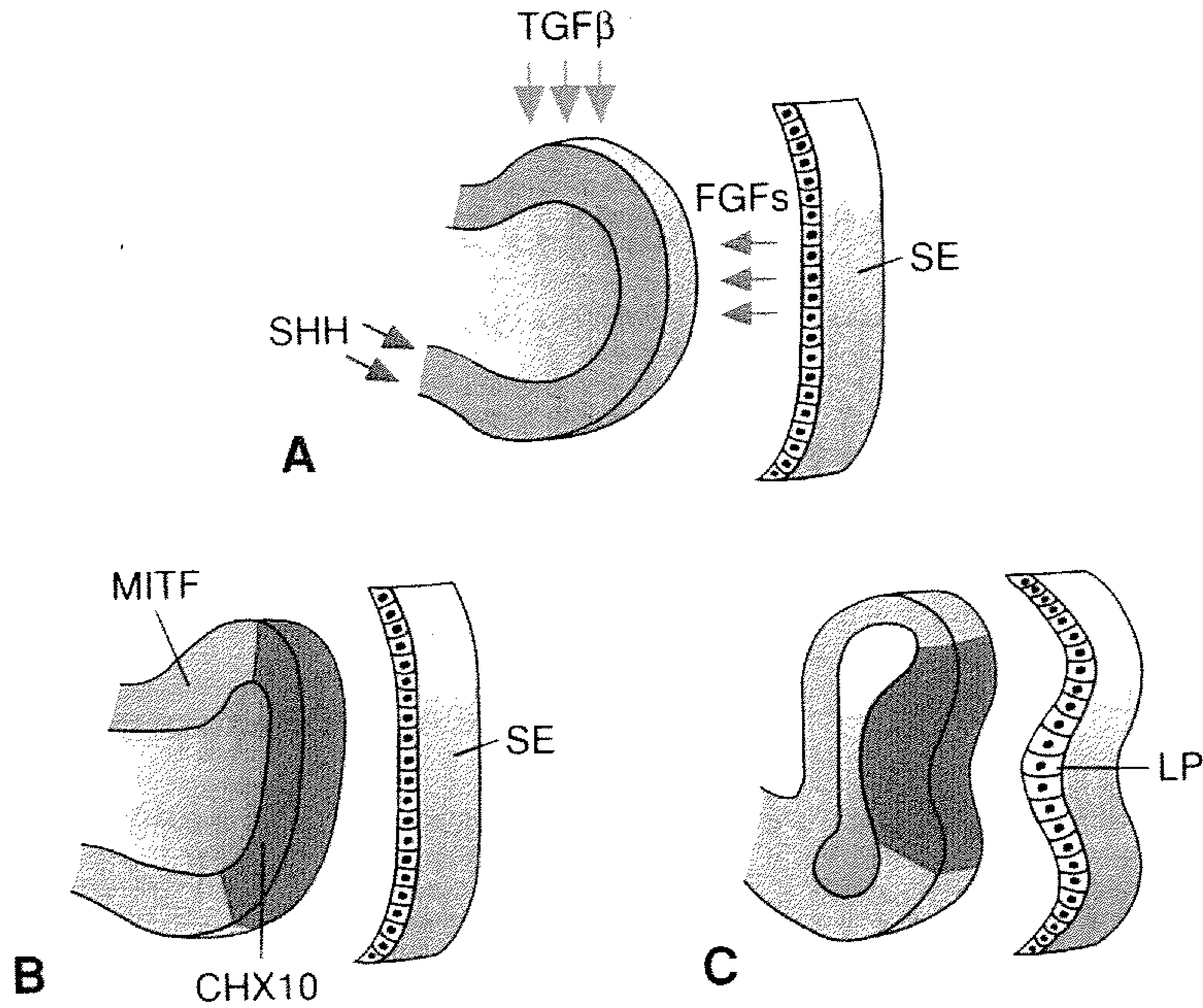
وهكذا تتحوّل السُّويقة stalk البصرية إلى **العصب البصري**. يحتوي مركزه جزءاً من شريان الزّجاجية، والّذي يُدعى فيما بعد **الشريان المركزي للشّبكية**. يوجد امتداد continuation للمشيمية والصُّلبة، على الوجه الخارجي هي **الأم الحنون العنكبوتية pia arachnoid** والأم الجافية للعصب، بالترتيب، وتحيطان بالعصب البصري.

التناظم الجزيئي لنماء العين
Molecular Regulation of Eye Development

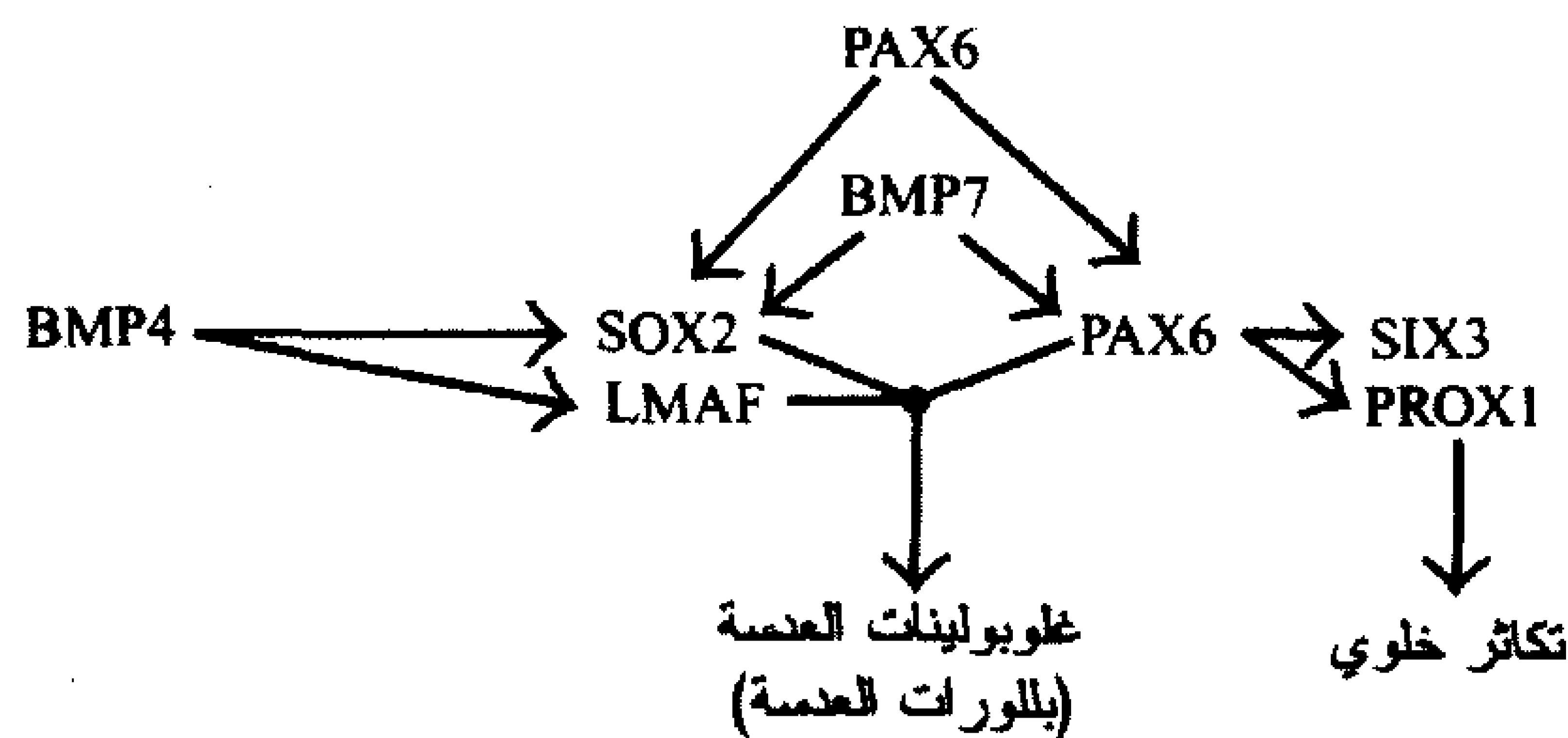
PAX6 هو الجين المُنظّم الرئيسي لنماء العين. وهو عنصر في عائلة عوامل النّسخ transcription الـــ ***PAX*** (الصندوق المزدوج) ويحتوي حافزيّ DNA مرتبطين binding

motifs بحيث يشمل ميداناً مزدوجاً وميداناً متماثل النمط homeodomain مزدوجاً. يُعبّر عن عامل النّسخ هذا في البداية، بشريط في الحافة العصبية الأمامية ridge للصفيحة العصبية neural plate قبل ابتداء تكوّن العُصيبة neurulation. توجد في هذه المرحلة ساحة عينية وحيدة تَنْفَصل لاحقاً إلى مِنْشمين بصريين optic primordial. إن إشارة الفصل لهذه الساحة هو ***القنفذ الصوتـــي (SHH) sonic hedgehog*** المعبّرُ عنه في الصّفيحة أمام القُردود prechordal plate (انظر الشكل 32.19). يُنظّم تعبير *PAX2 SHH* باتجاه الأعلى up-regulate في مركز الساحة العينية وينظّم *PAX6* باتجاه الأسفل down-regulate. ويُحافظ فيما بعد على هذا النّمط بحيث يُعبّر عن *PAX2* في السويقتين البصريتين ويُعبّر عن *PAX6* في القديح البصري والأديم الظّاهر السّطحي المغطّي الذي يشكّل العدسة. يظهر خلال تَقَدُّم عملية النماء، أنّ *PAX6* ليس أساسياً لتشكّل القديح البصري. وعوضاً عن ذلك، تُنظّم هذه العملية بإشارات تآثريّة interactive signals بين الحويصل البصري optic vesicle واللّحمة المتوسّطة المحيطة والأديم الظاهر السّطحي المغطّي في ناحية تَشَكُّل العدسة. (الشكل 9.17) وبذلك تقوم عوامل نمو الأرومة الليفية fibroblast growth factors (FGF5) من الأديم الظاهر السّطحي بتشجيع تمايز الشّبكية العصبية neural retina (الطبقة الدّاخلية)، بينما يقوم عامل النمو المحوّل β (TGF-β) المفرز من اللّحمة المتوسّطة المحيطة، بتوجيه تَشكُّل الطبقة الشبكية (الخارجية) المصطبغة pigmented. واذا هبطنا إلى مستوى تحت هذه النواتج الجينية فإن عوامل النّسخ *MITF* و*CHX10* يُعبّر عنها وتُوجّه تمايز الطّبقة المصطبغة والعصبية، على التوالي (الشكل 9.17) ولذا يكون أديم العدسة الظاهر أساسياً للتشكُّل الصحيح للقديح البصري وهذا يعنـــي أنّه من دون لوحاء العدسة lens placode لا يحدث انغماد للقديح cup invagination.

يعتمد تمايز العدسة على *PAX6* مع أنّ الجين غير مسؤول عن النشاط التحريضي inductive activity للحويصل البصري. وعوضاً عن ذلك يعمل *PAX6* على نحو مستقل autonomously في الأديم الظاهر السّطحي لينظّم نماء العدسة (الشكل 10.17). تبدأ العملية مع تعبير *PAX6* في الصفيحة العصبية التـــي تُنظّم نحو الأعلى عامل النّسخ *SOX2* وتحافظ كذلك على تعبير *PAX6* في الأديم الظاهر للعدسة المستقبلية prospective lens ectoderm.



الشكل 9.17: رسم يظهر التناظم الجزيئي للتآثرات الظّهارية اللّحمية المتوسّطة epithelial-mesenchymal interactions المسؤولة عن إطراز patterning نماء العين. **A**. حالما يؤسّس *PAX6* الساحة العينية تقوم عوامل نمو الأرومة الليفية (FGF5) المفرَزَةُ من الأديم الظاهر (SE) في ناحية تشكل العدسة مستقبلاً والمتراكبة على الحويصل البصري، بتحريض تمايز الطبقة الشبكية العصبية، بينما تقوم عناصر عائلة عامل النّمو المحوّل β (T6F-β) المفرَزَة من اللحمة المتوسّطة المحيطة، بتحريض تمايز الطبقة الشبكية المصطبغة. تُسبّب هذه الإشارات الخارجية تحديد regionalization ناحية الطبقتين الدّاخلية والخارجية للقديح البصري وتنظّم نحو الأعلى جينات الاتجاه النازل upregulate downstream genes، بما في ذلك *CHX10* و*MITF* التـــي تنظّم التمايز المستمر لهذه البنـــى (**B** و**C**). إضافةً لدورها في تحديد حقول العين، تعيّن PAX6 ناحية لوحاء العدسة (LP) (**B**) وهي هامة كذلك لنماء الشّبكية.



الشكل 10.17: ترسيم يُظهر شلال التعبير الجينـــي المسؤول عن المراحل الباكرة من نماء العدسة.

يفرز الحويصل البصري بدوره *BMB-4* الذي ينظّم أيضاً ونحو الأعلى ويحافظ على تعبير *SOX2* إضافة لتعبير LMAF وهو عامل نسخ آخر. ثم ينظّم نحو الأعلى تعبير الجينين المتماثلي الصندوق homeobox *SIX3* و*PROX1* بوساطة *PAX6* بينما يتزايد تعبير *BMP-7* في الأدم الظاهر للعدسة ليحافظ على تعبير *SOX2* و*PAX6*. وأخيراً يساعد التعبير المشترك لكل من *PAX6*, *SOX2* و*LMAF* على بدء تعبير الجينات المسؤولة عن تشكّل البروتينات البللورية للعدسة بينما ينظّم تعبير *PROX1* الجيناتِ المسيطرةَ على التكاثر الخلوي.

علاقات سريرية Clinical Correlates

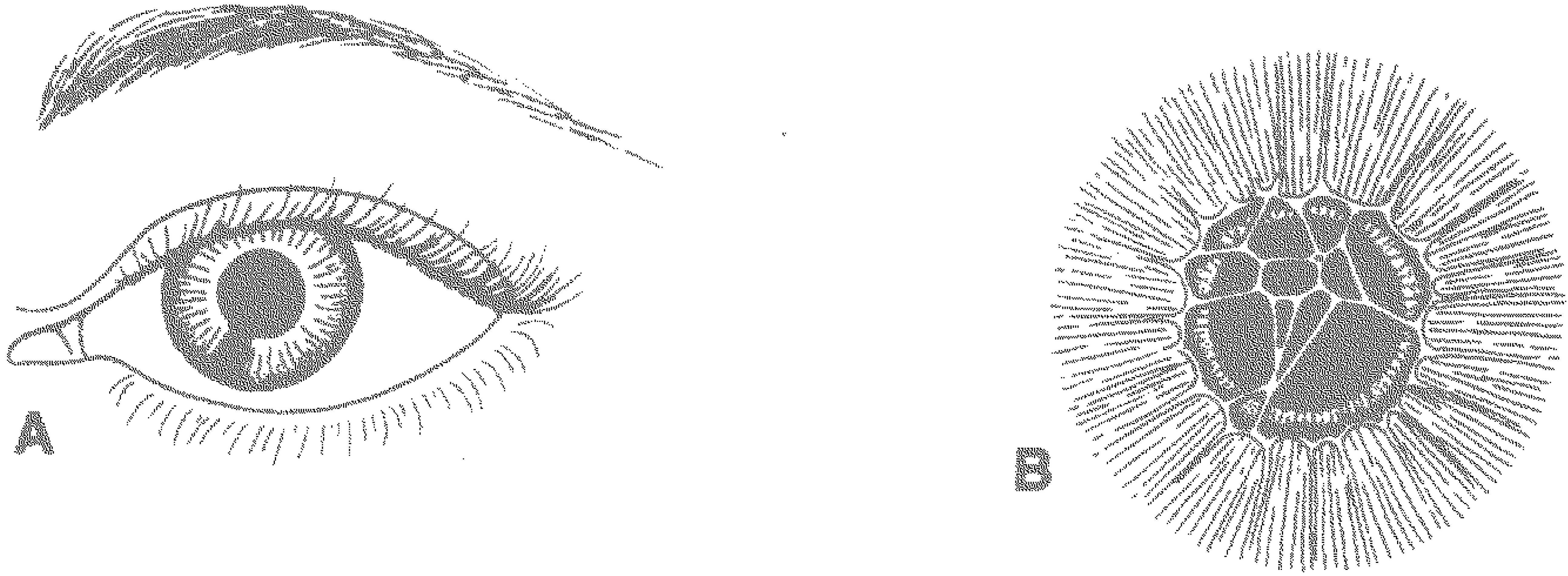
شذوذات العين Eye Abnormalities

الثُلامة Coloboma يمكن أن تحدث إذا فشل انغلاق شق المشيمية choroid fissure. ينغلق هذا الشق في الحالة السويّة خلال الأسبوع السّابع من النماء (الشكل 8.17) وعندما لا يحدث ذلك يستمر الفَلْحُ cleft. ومع أنّ مثل هذا الفلح عادة ما يحدث في القزحية فقط أي **ثلامة القزحية colomba iridis** (الشكل A 11.17)، فإنّه يمكن أن يمتد إلى الجسم الهدبـــي والشبكيّة والمشيمية والعصب البصري. إنَّ الثُلامة coloboma شذوذ عينـــي شائع كثيراً ما يتصاحب مع عيوب عينية أخرى. ويمكن أن تحدث ثلامات (فُلوح) في الأجفان أيضاً. ولقد رُبط حدوث طفرات في الجين *PAX2* بحدوث ثلامات العصب البصري ويمكن أن يكون لها دور في الأنماط الأخرى كذلك. ويمكن أن تحدث عيوب كلوية أيضاً مع الطفرات في *PAX2* كجزء من **متلازمة الثلامة الكلوية renal colomba syndrome** (انظر الفصل 14).

قد يبقى **الغشاء القزحوي الحَدَقي iridopupillary membrane** (الشكل 11.17ب) عوضاً عن أن يُرتَشَف في أثناء تشكّل الغرفة الأمامية.

تصبح العدسة معتمة opaque خلال الحياة داخل الرّحم في حالات السّاد الخلقي congenital cataracts. ومع أنّ هذا الشذوذ عادةً ما يحدث جينياً، فإنّ العديد من أطفال الأمهات اللواتـــي أصبن بالحصبة الألمانية (الحميراء) rubella فيما بين الأسبوعين الرّابع والسابع من الحمل، يُصابون بالسّاد cataract. وإذا أصيبت الأم بالعدوى بعد الأسبوع السّابع من الحمل، فقد تنجو العدسة من الإصابة، لكن يمكن أن يكون الطفل أصماً نتيجة

لشذوذات القوقعة cochlea.



الشكل 11.17: آ. ثلامة القزحية. **ب**. استدامة (بقاء) الغشاء القزحوي الحدقي.

قد يستديم persist **شريان الزّجاجية** لِيُشكِّل حبلاً cord أو كيسةً cyst. يتنكّس الجزء القاصي distal من هذا الوعاء، في الحالة الطبيعية تاركاً الجزء الدّاني proximal ليشكّل الشريان المركزي للشبكيّة.

تكون العين صغيرة جداً، في **صِغَر المقلة microphthalmia** ويمكن أن يكون حجم المقلة ثلثي الحجم الطبيعي فقط. وعادةً ما يتصاحب العيب مع شذوذات عينية أخرى. وكثيراً ما ينجم صغر المقلة عن عداوى infections داخل الرّحم مثل الفيروس المضخّم للخلايا cytomegalovirus وداء المقوّسات toxoplasmosis.

انعدام المقلة Anophthalmia هو غياب العين. يظهر التحليل الهستولوجي بعضَ النّسيج العينـي في بعض الحالات. وعادةً ما يتصاحب العيب بشذوذات قحفية وخيمة.

انعدام العدسة الخلقي Congenital aphakia (غياب العدسة) **وانعدام القزحية aniridia** (غياب القزحية) هما شذوذان نادران بسبب اضطراب في تحريض تشكيل النُسج المسؤولة عن تشكّل هذه البنى. تؤدي الطفرات في *PAX6* إلى غياب القزحية ويمكن أن تشارك في انعدام المقلة وصغر المقلة.

يضمُّ **التَصقلب** *Cyclopia* (الذي يعنـي المسخ ذي العين الوحيدة) **والتحام العينين synophthalmia** طيفاً من العيوب تلتحم فيها العينان جزئياً أو كلياً (الشكل 12.17) وتحدث هذه العيوب بسبب فقدان نَسيج الخطّ المتوسّط الّذي يمكن أن يحدث باكراً في الأيام

19 إلى 21 من الحمل أو في مراحل متأخرة عندما يبتدئ نماء الوجه. يؤدي هذا الفقد إلى تطوّر ناقص للدّماغ الأمامي forebrain والشّامخة الجبهية الأنفية frontonasal prominence. تتصاحب هذه العيوب على نحو غير ثابت بعيوب قحفية مثل اندماج مقدّم الدّماغ holoprosencephaly (مسخ) وفيه يُمرَجُ merged نصفا الكرة المخيّة جزئياً أو كلياً إلى داخل حويصل الدّماغ الانتهائي المفرد single telencephalic vesicle. تتضمن العوامل التـــي تؤثّر على الخط النّاصف الكحول، والطفرات في القنفذ الصوتـــي sonic hedgehog (SHH) والشذوذات في استقلاب الكوليسترول التـــي يمكن أن تمزّق إشارة SHH القنفذ الصوتـــي (انظر الفصل 19).



الشكل 12.17: التحام العينين. العينان مدموجتان بسبب فقدان بنـــى الخط المتوسّط ممّا منع حقلي العينين من الانفصال. مثل هؤلاء الولدان لديهم عيوب قحفية وخيمة، تشمل اندماج الدماغ الأمامي holoprosencephaly.

ملخّص Summary



تبدأ العينان بالتنامي كزوج من الجيبات الخارجيّة التـــي ستصبح الحويصلين البصريين على جانبـــي الدّماغ الأمامي في نهاية الأسبوع الرّابع من النماء. تصبح

الحويصلات البصرية على تماس مع الأديم الظاهر السّطحي وتحرّض تشكّل العدسة. تنغلف لوحاء العدسة لتشكّل حويصلة العدسة عندما يبدأ الحويصل البصري بالانغلاف ليشكّل الطبقتين العصبية والمصطبغة من الشبكية. وعبر تَلَمٍ على الوجه السّفلي للحويصلة البصرية، هو شقُّ المشيمية، يدخل شريان الزّجاجية العين (يصبح فيما بعد الشريان المركزي للشّبكية) (الشكلان 2.17 و3.17) وكذلك تشغل الألياف العصبية للعين هذا التَلَم لتصل إلى النّاحية البصرية في الدّماغ. تتشكّل القرنيّة بـــ (آ) طبقة من الأديم الظاهر السّطحي. (ب) السَدَى الذي يتمادى مع الصّلبة، و(ج) طبقة ظهاريّة مجاورة للغرفة الأمامية (الشكل 7.17).

PAX6 هو الجين المسيطر في نماء العين، يُعبِّر عنه في حقل عينـــي وحيد في مرحلة الصفيحة العصبيّةneural plate stage. ينفصل حقل العين هذا إلى منشمين بصريين بوساطة القنفذ الصوتـــي *SHH* الذي ينظّم نحو الأعلى upregulate تعبير *PAX2* في السويقتين البصريتين بينما ينظّم نحو الأسفل *PAX6* downregulate مقيّداً بذلك تعبير هذا الجين على القديح البصري والعدسة. وعندئذٍ تقوم التآثرات اللّحميّة المتوسّطة والظّهارية بين الأديم الظاهر للعدسة المستقبلية والحويصلة، البصرية واللحمة المتوسّطة المحيطة بتنظّيم تمايز العدسة والقديح البصري (الشكلان 9.17 و10.17).

مشاكل للحل

1. *وليد لديه انعدام عدسة وحيد الجانب unilateral akaphia (غياب عدسة). ما الأصل الجنينـــي لهذا العيب؟*
2. *أظهر التاريخ المرضي لامرأة شابّة في الأسبوع العاشر للحمل أنها كانت قلقة لأنّها قد أصيبت بالحصبة الألمانية في وقت ما بين الأسبوع الرابع والثامن من حملها. ما أنماط العيوب التـــي يمكن أن تصاب بها ذريّتها ؟*
3. *أظهر الفحص السريري لوليد وجود فلوح في الجزء السّفلي من القزحية في الجانبين. ما الأسس الجنينيّة لهذا العيب؟ ما البنـــى الأخرى التـــي يمكن أن تُصاب؟*

قراءات مقترحة

Ashery-Padau R, Gruss P: Pax6 lights up the way for eye development. *Curr Op Cell Biol* 13:706, 2001.

Li HS, et al.: A single morphogenetic field gives rise to two retina primordia under the influence of the prechordal plate. *Development* 124:603, 1997.

Macdonald R, et al.: Midline signaling is required for Pax gene regulation and patterning of the eyes. *Development* 121:3267, 1995.

O'Rahilly R: The timing and sequence of events in the development of the human eye and ear during the embryonic period proper. *Anat Embryol (Berl)* 168:87, 1983.

Saha MS, Spann C, Grainger RM: Embryonic lens induction: more than meets the optic vesicle. *Cell Differ Dev* 28:153, 1989.

Stromland K, Miller M, Cook C: Ocular teratology. *Surv Ophthalmol* 35:429, 1991.

الفصـــل الثامن عشر

الجهاز الجلدي "اللحافي" Integumentary System

الجلـــد Skin

ينشأ الجلد عن طبقتين هما: (آ) الطبقة السطحيّة، هي **البشرة epidermis** : وتـــتنامى من الأديم الظّاهر السّطحي. (ب) الطبقة العميقـــة، هي **الأدمة dermis** : وتـــتنامى من اللّحمة المتوسّطة المستبطنة underlying mesenchyme.

البشـــرة EPIDERMIS

يُغطّى الجنين في البداية بطبقة وحيدة من خلايا أديمية ظاهرة ectodermeric (الشكل1.18 آ). تنقسم هذه الظهارة في بداية الشهر الثانـــي، وتبقى طبقة من خلايا مسطّحة، هي الخلايا المحيطة **بالأدمة periderm** أو **ظهارة الشّعرة epitrichium** على السّطح (الشكل1.18 ب). تتشكّل منطقة ثالثة وسطانيّة مع تقدُّم تكاثر الخلايا في الطّبقة القاعديّة. (الشكل1.18 ج). وتكتسب البشرة ترتيـــبها النهائي أخيـــراً في نهاية الشهر الرّابع، وهنا يمكن تمييز أربع طبقات (الشكل1.18 د). هي:

الطبقة القاعديّة أو **الطبقة المُنتِشَـــة germinative layer**: مسؤولة

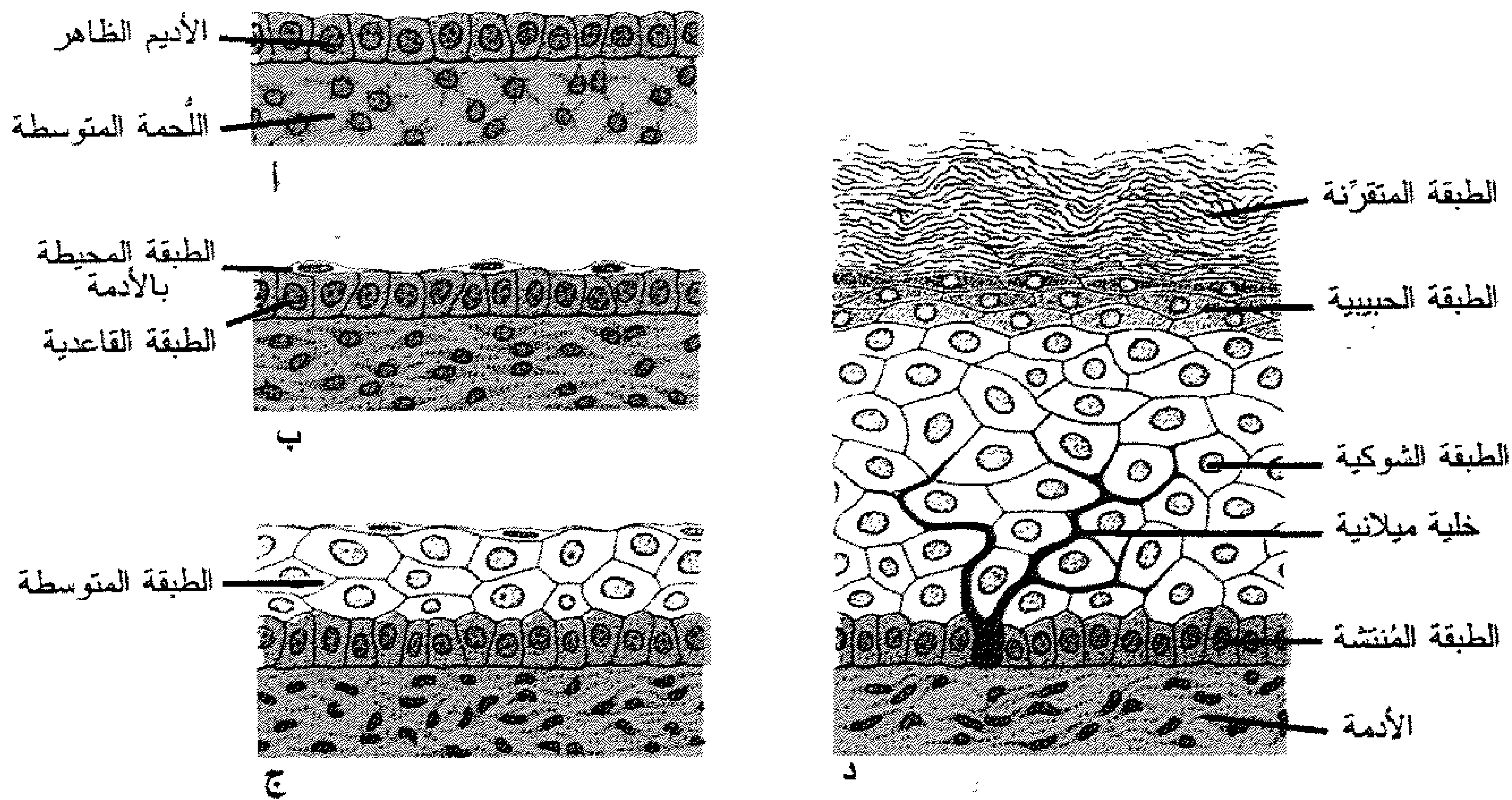
عن إنتاج خلايا جديدة. تشكّل هذه الطبقة حوافَّ وتجاويفاً، والتـــي تنعكس على سطح الجلد في البصمات fingerprint.

الطّبقة الشّوكية spinous الثخينة وتتألّف من خلايا كبيرة كثيرة السطوح تحتوي لُيَيْفات مُوَتَّرة ناعمة (دقيقة) tonofibrils.

الطبقة الحُبيبيّة تحتوي حبيبات كيراتوهياليينية Keratohyalin صغيرة في خلاياها.

الطّبقة المتقرّنة horny وتشكّل السطح الحرشفي scalelike المتين للأدمة، وتتألّف من خلايا ميّتة متراصّة بشدّة وتحتوي الكيراتين. وعادة ما يتخلص الجسم من خلايا البشرة خلال الجزء الثانـــي من الحياة داخل الرّحم ويمكن أن توجد في السّائل السّلوي amniotic fluid.

تغزو البشَرةَ خلايا ناشئة من **العرف العصبـــي neural crest** خلال الأشهر الثلاثة الأولى من النَّماء. تُخلّقُ هذه الخلايا صباغ الميلانين الّذي يمكن أن ينقل إلى خلايا أخرى في البشرة عن طريق استطالات متغصِّنة dendritic processes. تُسبّب هذه **الخلايا الميلانينيّة** اصطباغ الجلد بعد الولادة، (الشكل 1.18د).



الشكل 1.18: تشكّل الجلد في مراحل مختلفة من النماء، آ. (5) أسابيع. ب. (7) أسابيع. ج. (4) أشهر. د. الولادة.

علاقات سرّيرية CLINICAL CORRELATES

البصمات Fingerprints

إنّ شكل الحواف البشروية التـــي تعطي طُرزاً نموذجيةً (نمطيّةً) على سطح الأنامل، وراحة اليد (الكّف) وأخمص القدم، يتحدّد وراثياً (جينياً). وهي تشكّل الأساس للعديد من الدراسات الوراثية (الجينية) الطبيّة والاستقصاءات الجنائيّة (دراسة **تقاطيع التّهايات dermatoglyphics**). يستخدم أحياناً الطّراز البشروي الموجود على اليد والأصابع كوسيلة تشخيصية، عند الأطفال المصابين **بشذوذات صبغية**.

الأدمة DERMIS

تُشتَق **الأدمة** من الأدم المتوسط للصفيحة الجانبيّة ومن القطّاعات الجلدية dermatomes للجسيدات somites. هذه النسج أي **الأدمة corium** خلال الشهرين الثالث والرّابع، (الشكّل 1.18د)، تشكّل العديد من البنـــى الحُليمية غير المنتظمة، هي **الحليمات الأدميّة dermal papillae** التـــي تبرز للأعلى ضمن البشرة. تحتوي معظم هذه الحليمات عضواً انتهائياً عصبياً حسيّاً أو شُعيريا capillary. تحتوي الطبقة الأعمق من الأدمة، الطبقة تحت **الطبقة المتقرّنة subcorium**، كميات كبيرة من النّسيج الشحمي.

يكون الجلد عند الولادة، مُغطّى بمعجون ضارب إلى البياض، هو **الطّلاء الجنينـــي vernix caseosa**، المُشكَّل بمفرزات من الغدد الزّهمية sabaceous وخلايا بشروية متنكّسة وأشعاراً. وهو يحمي الجلد ضد فعل التعطين للسّائل السّلوي.

علاقات سرّيرية CLINICAL CORRELATES

تقرّن الجلد Keratinization of the skin

يُميِّز السُّماك وهو تقرّن شديد للجلد مجموعة من الاضطرابات الوراثية التـــي تُورَّث عادة كخلّة متنحيّة صبغية جسدية autosomal recessive trait، ويمكن أن ترتبط بالصبغي X- أيضاً. يمكن أن يؤدي السّماك لحدوث مظهر غريب في الحالات الوخيمة، كما هو في حالة **الجنين المصَفّح** (الشكل 2.18).



الشكل 2.18: سُماك ichtyosis عند جنين مصفّح harlequin مصاب بثخانة كبيرة في الطبقة الكيراتينيّة، الّتـــي تنفلع لتُشكّل شقوقاً (Fissures) بين اللويحات الثخينة.

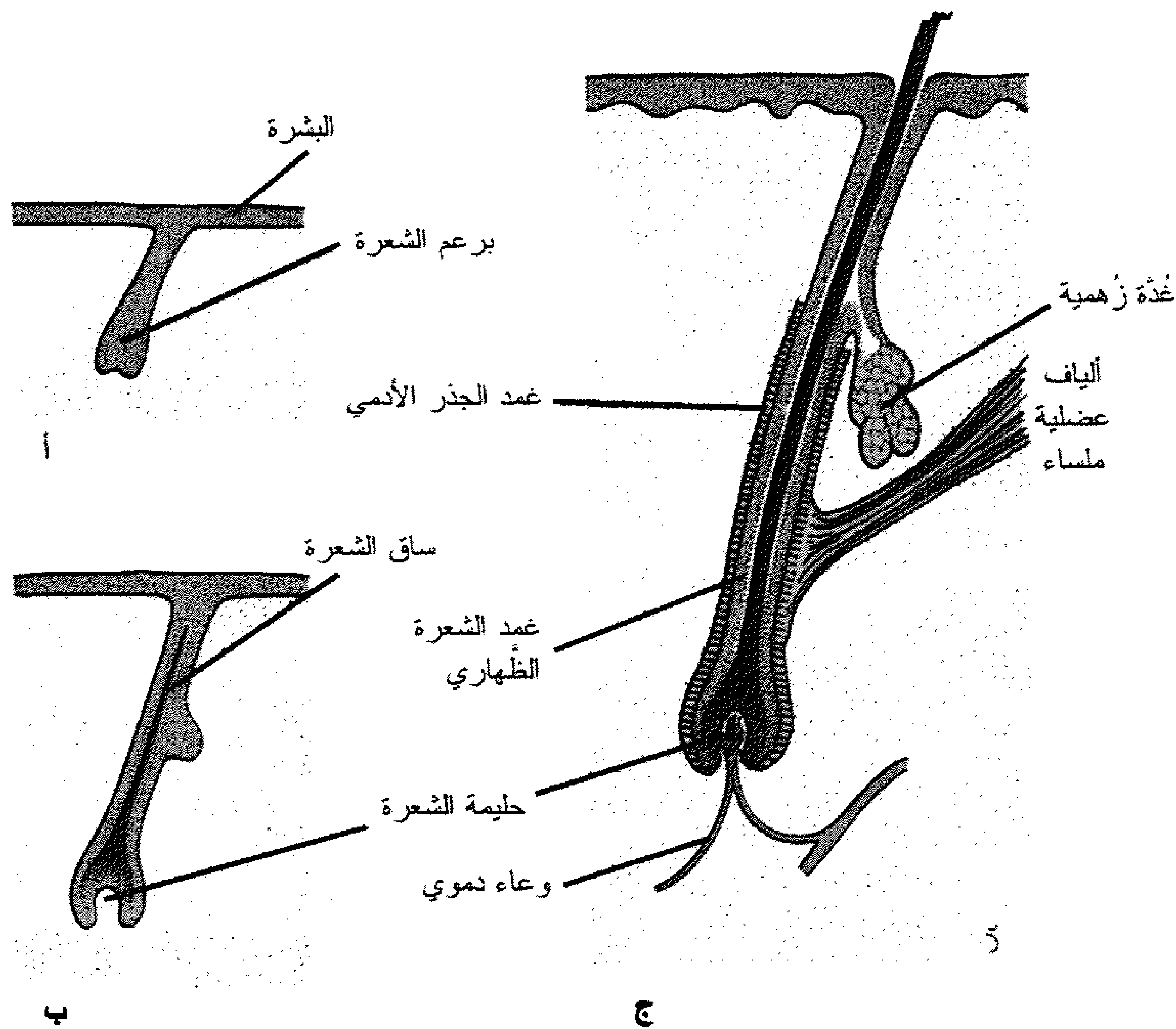
الشّعــر Hair

يظهر الشّعر كتكاثرات بشروية صلبة تخترق الأدمة المستبطنة (الشكل 3.18آ) تنغلفُ البراعم الشعريّة عند نهاياتها الانتهائية، وتمتلئ هذه الانغلافات، أي **الحليمات الشعرية**، بسرعة بأديم متوسط تتنامى فيه أوعية ونهايات عصبية (الشكل 3.18ب وج). وسرعان ما تصبح الخلايا في مركز البراعم الشعرية مغزلية الشكل وكيراتينية، مشكلة بذلك **ساق الشّعرة** (جذل الشّعرة) **hair shaft** بينما تُصبح الخلايا المحيطية مكعّبة cuboidal معطية المنشأ **لغمد الشّعرة الظهاري** (الشكل 3.18 ب وج).

يتشكّل **غمد الجذر الأَدَمي dermal root sheath** باللّحمة المتوسّطة المحيطة، وهناك عضلة ملساء صغيرة، تُشتق كذلك من اللحمة المتوسطة، ترتبط عادة إلى غمد الجذر الأدمي.

هذه العضلة هي **العضلة المِقفّة للشعرة arrector pili muscle**. يدفع التكاثر المستمر للخلايا الظهاريّة عند قاعدة السّاق بالشعرة للأعلى، وتظهر الأشعار الأولى على السطح في ناحية حاجب العين والشفة العليا مع نهاية الشهر الثالث. أما الأشعار الأولى التـــي تظهر، أي **زغب الجنين lanugo hair**، فتطرح في وقت الولادة تقريباً وتستبدل بأشعار خشنة تنشأ من جُريبات شعرية جديدة.

عادة ما يظهر في الجدار الظّهاري لجرّيب الشّعرة برعمٌ صغيرٌ يخترق الأدمِ المتوسّط المحيط (الشكل 3.18ج). تُشكّل الخلايا من هذه البراعم الغُدَد الزّهمية. تتنكّس الخلايا من هذه الغدد مشكّلة مادة تشبه الدُّهن هي الزُهم تفرز إلى ضمن جريب الشّعرة، وتصل من هناك إلى الجلد.



الشكل 3.18: نماء الشعر والغدد الزهمية آ. الشهر الرابع **ب**. الشهر السادس ج. الوَليد

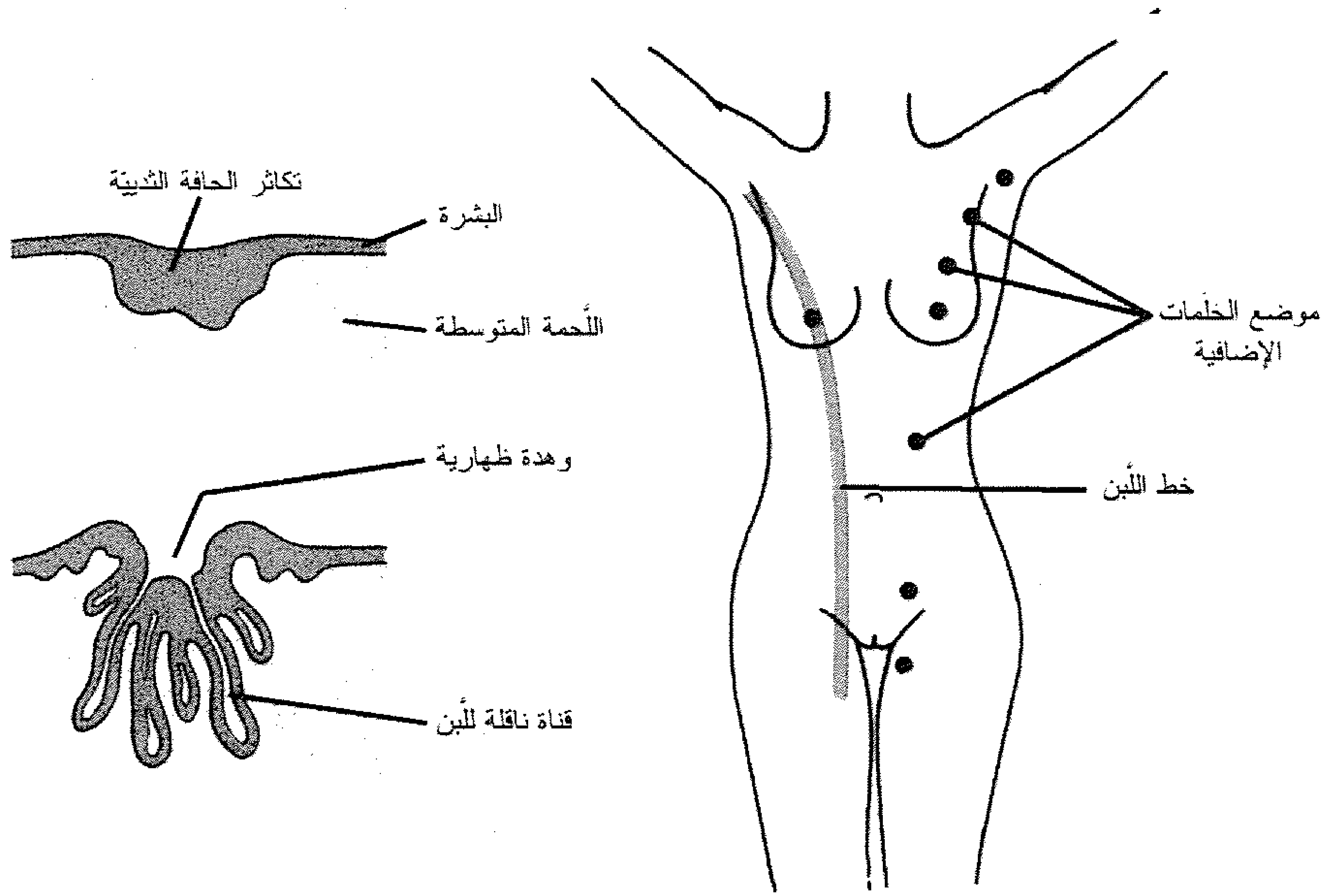
علاقات سّريرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات توزّع الأشعار Abnormalities of Hair Distribution

فرط الأشعار hypertrichosis (شعر كثيف) ينجم عن غزارة غير اعتياديّة في جريبات

الأشعار ويمكن أن تكون مُوضّعة في مناطق محدّدة من الجسم، ولاسيّما الناحية القطنية السُفلية، مغطيةً عيب السنسنة المشقوقة الخفيّة spina bifida occulta أو يمكن أن تُغطي كامل الجسم.

فقد الشّعر (المَرَطُ) Atrichia: غياب خلقي للشّعر، عادة ما يتصاحب مع شذوذات لمشتقات أديمية ظاهرة أخرى، مثل الأسنان والأظفار.



الشكل 4.18 : آ وب. مقاطع عبر الغدّة الثديية النّامية في الشهرين الثالث والثامن، على التوالي، ج. مواضع الحلمات الإضافية (الخط الأزرق — الخط الثديي).

الغدد الثدييّة Mammary Glands

إنّ أوّل ظهور للغدد الثديية على شكل ثخانة تشبه الشريط في البشرة، هو **الخَطُّ الثّدييّ** أو **الحَرْف الثديي**. يمتد هذا الخط عند الجنين في الأسبوع السابع، على جانبي الجسم من قاعدة الطرف العلوي إلى ناحية الطرف السُّفلي (الشكل 4.18ج). ومع أنّ الجزء الأكبر من الخطّ الثديي يختفي بعد فترة قصيرة من تشكّله، لكن يبقى جزء صغير في الناحية الصدرية ويخترق اللحمة المتوسّطة المستبطنة له (الشكل 4.18آ)، وهنا يُشكِّل (16-24) شَطأً (sprout)،

والتـــي تعطي براعم صغيرة صلبة بدورها. مع نهاية الحياة السابقة للولادة، تُصبح الشطوء الظهارية مُقنَّاة وتُشكِّل القنوات النَّاقلة للّبن وتُشكّل البراعم قنوات صغيرة وأسناخاً alveoli للغدّة. في البدء، تفتح القنوات الناقلة للبن في وَهْدة ظهارية epithelial pit صغيرة (الشكل 4.18ب) في البدء. بعد فترة قصيرة من الولادة، تتحوّل هذه الوهدة إلى **الحَلَمة** بتكاثر اللّحمة المتوسّطة المستبطنة لها.

علاقات سرّيرية CLINICAL CORRELATES

شذوذات الغدّة الثديية Mammary Gland Abnormalities

كثرة الحلمات Polythelia هي حالة تتشكّل فيها حلمات إضافيّة بسبب استدامة أجزاء من الخط الثديي. (الشكل 4.18ج) يمكن لحلمات إضافية أن تتنامى في أي مكان على طول الخط الثديي الأصلي، لكنها عادة ما تظهر في النّاحية الإبطيّة axillary region.

كثرة الأثداء Polymastia تحدث عندما تتنامى بَقَاوُة remnant من الخط الثديي إلى ثدي كامل.

الحلمة المقلوبة Inverted nipple هي حالة تنفتح فيها القنوات الناقلة للّبن في الوهدة الظهارية الأصلية التـــي تفشل في الانقلاب نحو الخارج.

ملخّص Summary

يشتق الجلد والبنـــى الملحقة به، والشَّعر، والأظفار، والغدد، من الأديم الظاهر السّطحي. أما **الخلايا الميلانينيّة** التـــي تعطي الجلد لونه، فتشتق من خلايا العرف العصبـــي، التـــي تهاجر إلى ضمن البشرة. يحدث إنتاج الخلايا الجديدة في **الطبقة المنتشة germinative**. بعد تحركها إلى السطح وتنطرح الخلايا في الطبقة المتقرّنة (الشكل 1.18). تُشتَق الأدمة، وهي الطبقة العميقة في الجلد، من الأديم المتوسّط للصفيحة الجانبية وتُشكِّل قطاعات جلديةً للجُسيدات.

يتنامى **الشّعر** من نمو الخلايا البشروية ضمن الأدمة المستبطنة. حوالي الأسبوع العشرين، يكون الجنين مغطّى بشعر ناعم أزغب، هو زَغَب الجنين، الّذي ينطرح في وقت الولادة. أما الغدد الزُهمية، والغُدد العرقية، والغدد الثديّة فتتنامى جميعها من التكاثرات البشروية. أمّا

الحُلَم الزائدة (كثرة الحلمات) والأثداء الزائدة (كثرة الأثداء) فهي شذوذات شائعة نسبياً (انظر الشكل 4.18).

مشاكل للحل

1. *تبين عند فحص امرأة، وجود حَلَمات إضافية في إبطها وعلى بطنها في الجانبين، ما الأساس الجنينـــي لهذه الحلمات nipples الإضافية، ولماذا تحدث في هذه المواضع؟*

قراءات مقترحة

Beller F: Development and anatomy of the breast. *In* Mitchell GW Jr, Bassett LW (eds): ***The Female Breast and Its Disorders***. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990.

Fuchs E: Epidermal differentiation: the bare essential. *J Cell Biol* 111:2807, 1990.

Hirschhorn K: Dermatoglyphics. *In* Behrman RE (ed): ***Nelson Textbook of Pediatrics***. 14th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1992.

Newman M: Supernumerary nipples. *Am Fam Physician* 38:183, 1988.

Nordlund JJ, Abdel-Malek ZA, Boissy R, Rheins LA: Pigment cell biology: an historical review. *J Invest Dermatol* 92:53S, 1989.

Opitz JM: Pathogenetic analysis of certain developmental and genetic ectodermal defects. *Birth Defects* 24:75, 1988.

Smith LT, Holbrook KA: Embryogenesis of the dermis in human skin. *Pediatr Dermatol* 3:271, 1986.

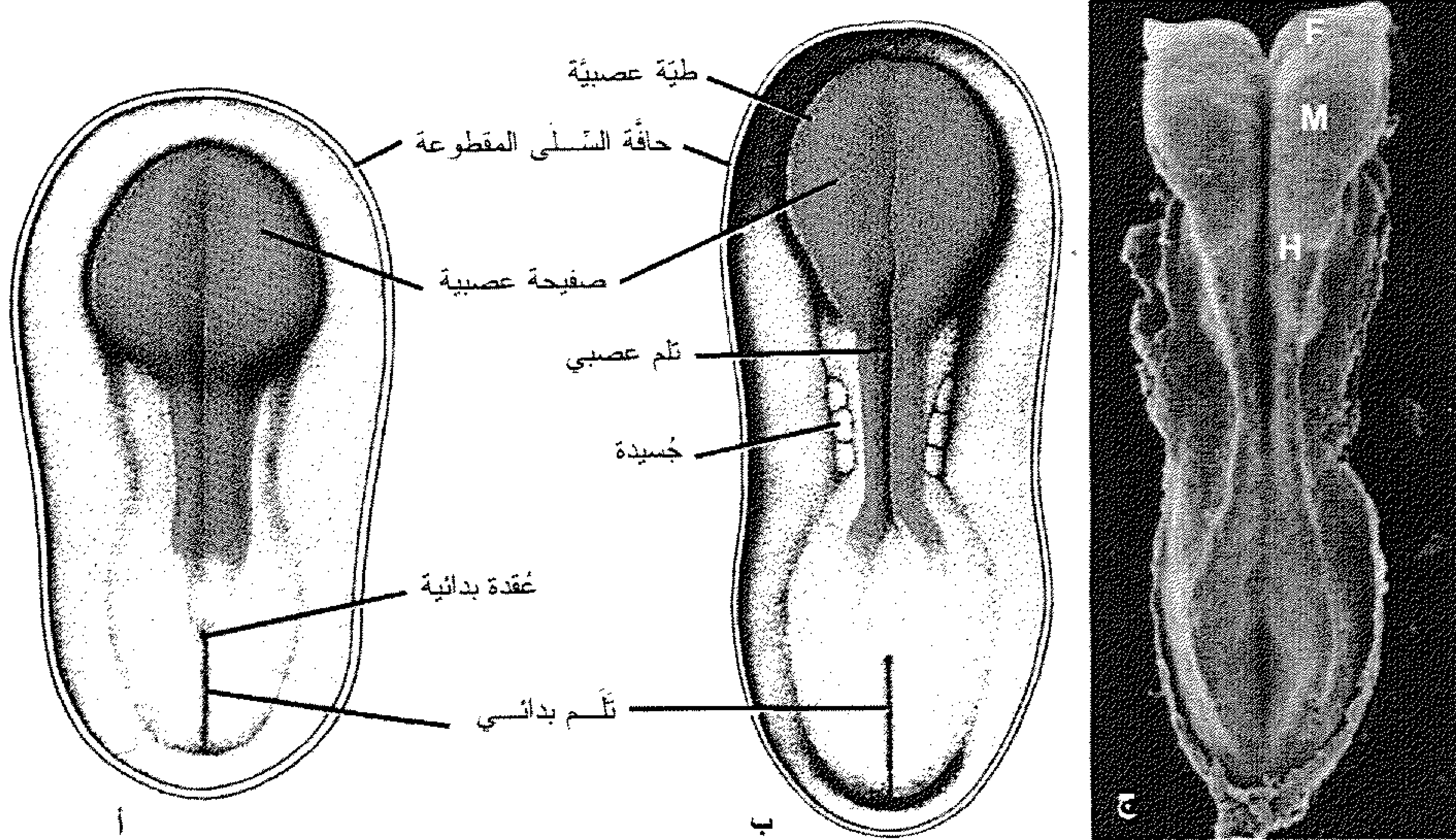
الفصـــل التاسع عشر

الجهاز العصبي المركزي Central Nervous System

يظهر الجهاز العصبـــي المركزي (CNS) في بداية الأسبوع الثالث على شكل صفيحة تشبه الخُفّ من أديم ظاهر متثخّن هي **الصفيحة العصبية**، في الناحية أوسط الظهر، أمام **العقدة البدائية primitive node** وسرعان ما يرتفع حَرْفاها الجانبيان ليُشكّلا **الطيّات العصبية neural folds** (الشكل 1.19).

تستمر الطّيات العصبية بالارتفاع مع اطّراد النماء، وتتقارب كلُّ واحدة إلى الأخرى عند الخطّ المتوسّط، لتندمج في النهاية، وتشكّل **الأنبوب العصبـــي** (الشكلان 2.19 و 3.19). يبدأ الاندماج في النّاحية الرقبيّة ويتقدّم بالاتجاهين الرّأسي والذّنبـــي (الشكل 3.19 آ). وحالما يبتدأ الاندماج، تُشكّـــل النهايات المفتوحة للأنبوب العصبـــي **المَسَمّ العصبـــي القحفي** و**المَسَم العصبـــي الذّنبـــي neuropore** اللّذين يتواصلان مع الجوف السّلوي المحيط (الشكل 3.19 ب). يتقدّم انغلاق المَسَمُّ القحفي باتجاه القحف ابتداءً من موضع الإنغلاق البدئي في النّاحية الرّقبية (الشكل 3.19 آ). ومن مَوْضع في الدّماغ المقدّم الذي تشكّل مؤخراً. ويتقدّم هذا الموضع الأخير

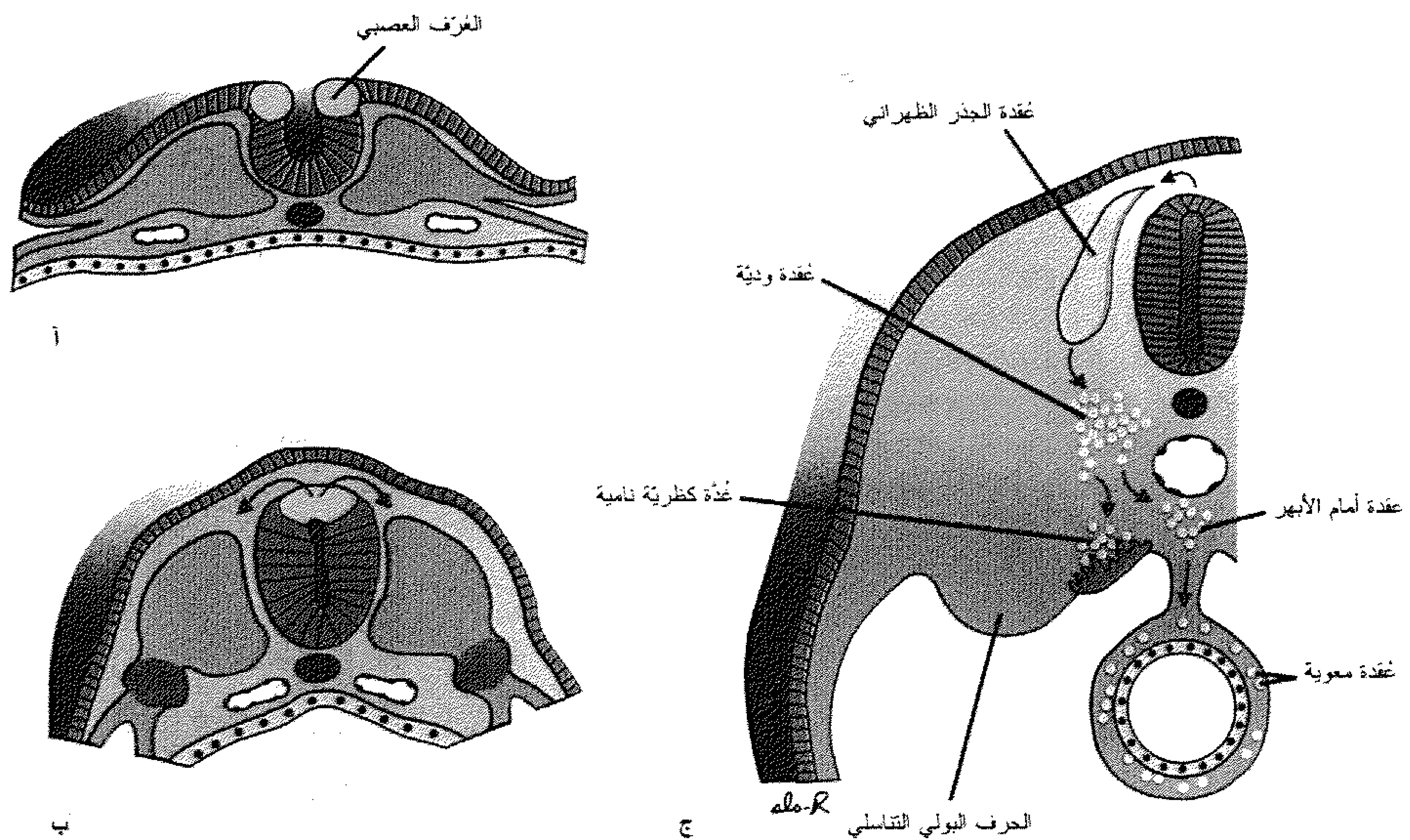
باتجاه القحف ليغلق الناحية المنقارية rostralmost من الأنبوب العصبـــي neural tube، وباتجاه الذنب ليقابل الانغلاق المتقدّم من الموضع الرّقبـــي (الشكل 3.19ب) ويحدث الانغلاق النهائي للمَسَم القحفي في مرحلة 18-20 جُسيدة (اليوم 25)؛ أما إغلاق المَسَم العصبـــي الذنبـــي فيحدث بعد يومين تقريباً بعدها.

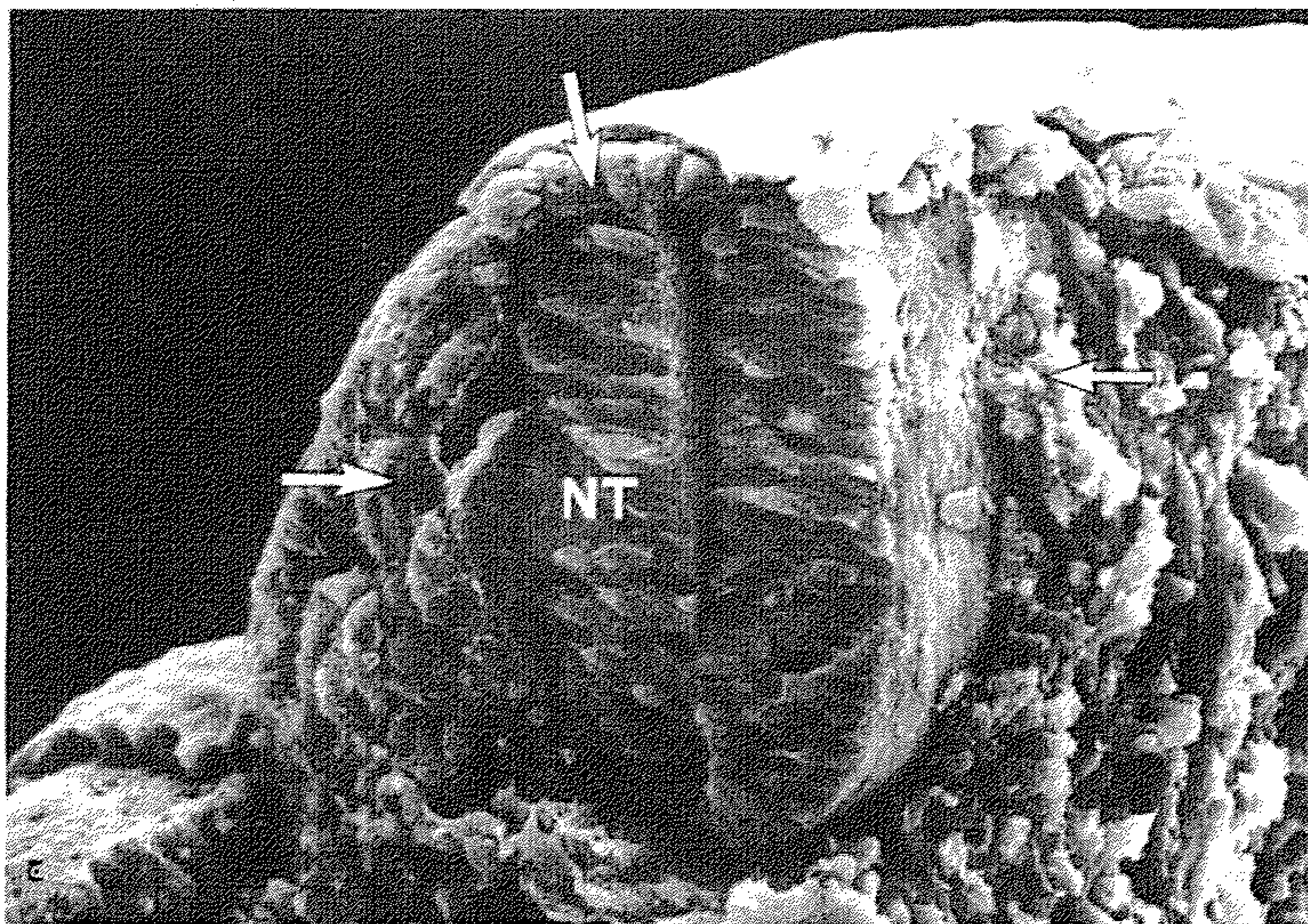


الشكل 1.19: آ. منظر ظهرانـــي لجنين في مرحلة متأخرة قبيل الجُسيدات بعمر حوالي 18 يوماً وقد استؤصل الغشاء السَّلوي، وأصبحت الصّفيحة العصبية مرئية بوضوح. **ب**. منظر ظهرانـــي لجنين بعمر (20) يوم تقريباً. لاحظ الجُسيدات والتَلَم العصبـــي والطيّات العصبيّة. **ج**. صورة مجهرية إلكترونية تفريسيّة لجنين فأر في مرحلة مشابهة للمرحلة **ب**. *F*: الدّماغ المقدّم، *M* الدّماغ المتوسّط، *H* الدّماغ المؤخر.

تُبدي النّهاية الرأسية (القحفية) للأنبوب العصبـــي ثلاثة توسعات هي الحويصلات الدّماغية الأوّلية وهي: (آ) **الدّماغ المقدّم prosencephalon**، (ب) **الدّماغ المتوسّط mesencephalon**، (ج) **الدّماغ المؤخّر rhombencephalon** (الشكل 4.19) وفي الوقت نفسه تُشكّل ثنيتين هما: (آ) **الثنية الرّقبيّة** عند الموصل بين الدّماغ المؤخّر والنّخاع، و(ب) **الثنية الرّأسيّة** (القحفية) في ناحية الدّماغ المتوسّط (الشكل 4.19).

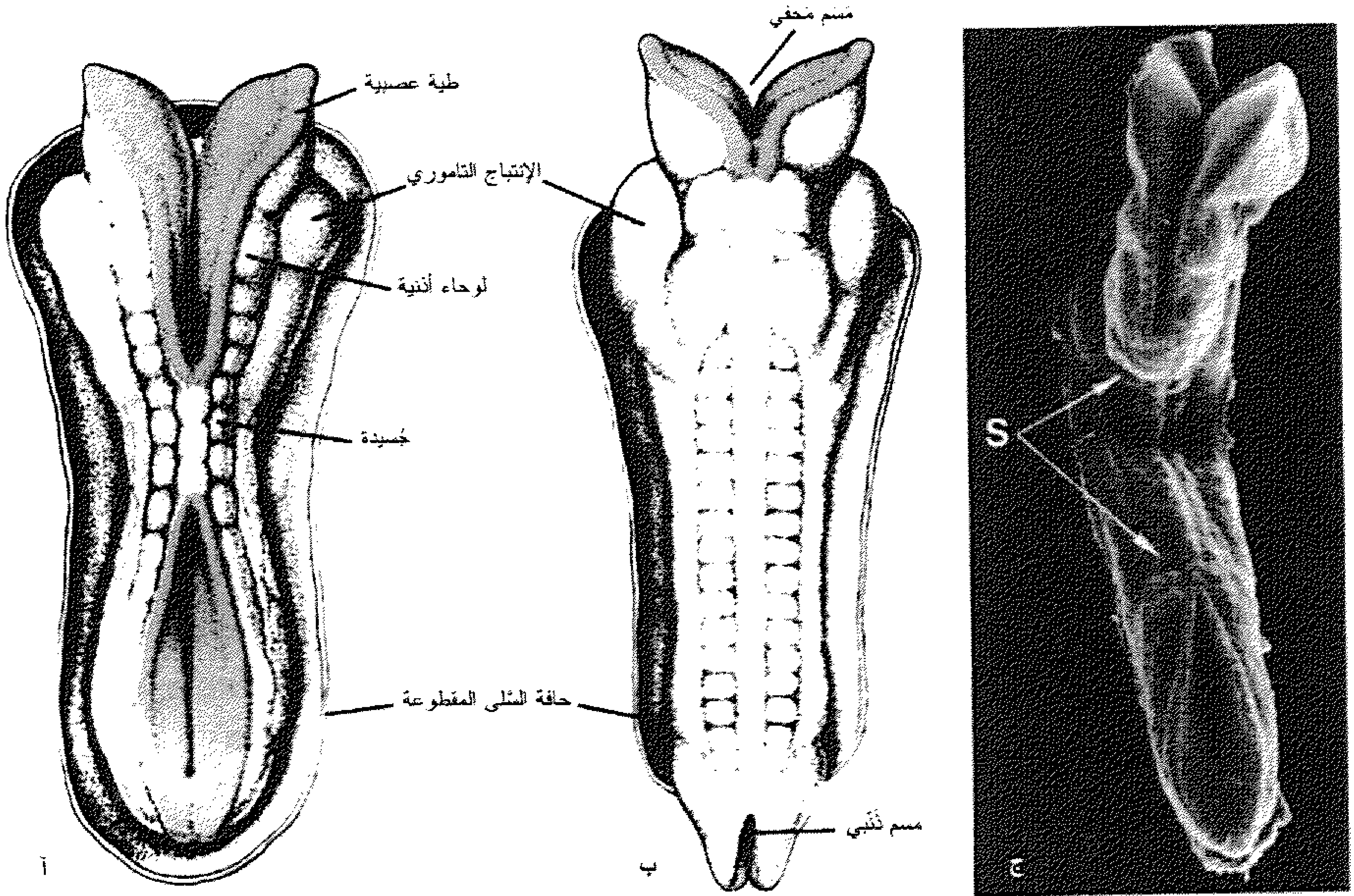
عندما يصبح الجنين بعمر (5) أسابيع، يكون الدّماغ المقدّم مؤلّفاً من جزئين هما: (آ) **الدّماغ الانتهائي** المؤلّف من جزء متوسّط وجيبين خارجيين جانبيين، هما **نصفا الكرة المخيّة**





الشكل 2.19: آ–ج. مقاطع مستعرضة لأجنَّةَ سَوِيَّة النَّماء، تُظهر تَشكُّل التلم العصبـي، والأنبوب العصبـي والعُرف العصبـي. تـهاجر خلايا العرف العصبـي من حواف الطيّات العصبيّة وتتنامى إلى العقد الحسيّة النخاعيّة spinal والقحفيّة cranial (آ–ج). د. صورة مجهرية إلكترونيّة تفريسيّة لجنين فأر تُظهر الأنبوب العصبـي (*NT*) وخلايـا العرف العصبـي (*الأسهم*) المهاجرة من الناحية الظهرية (قارن مع ب وج).

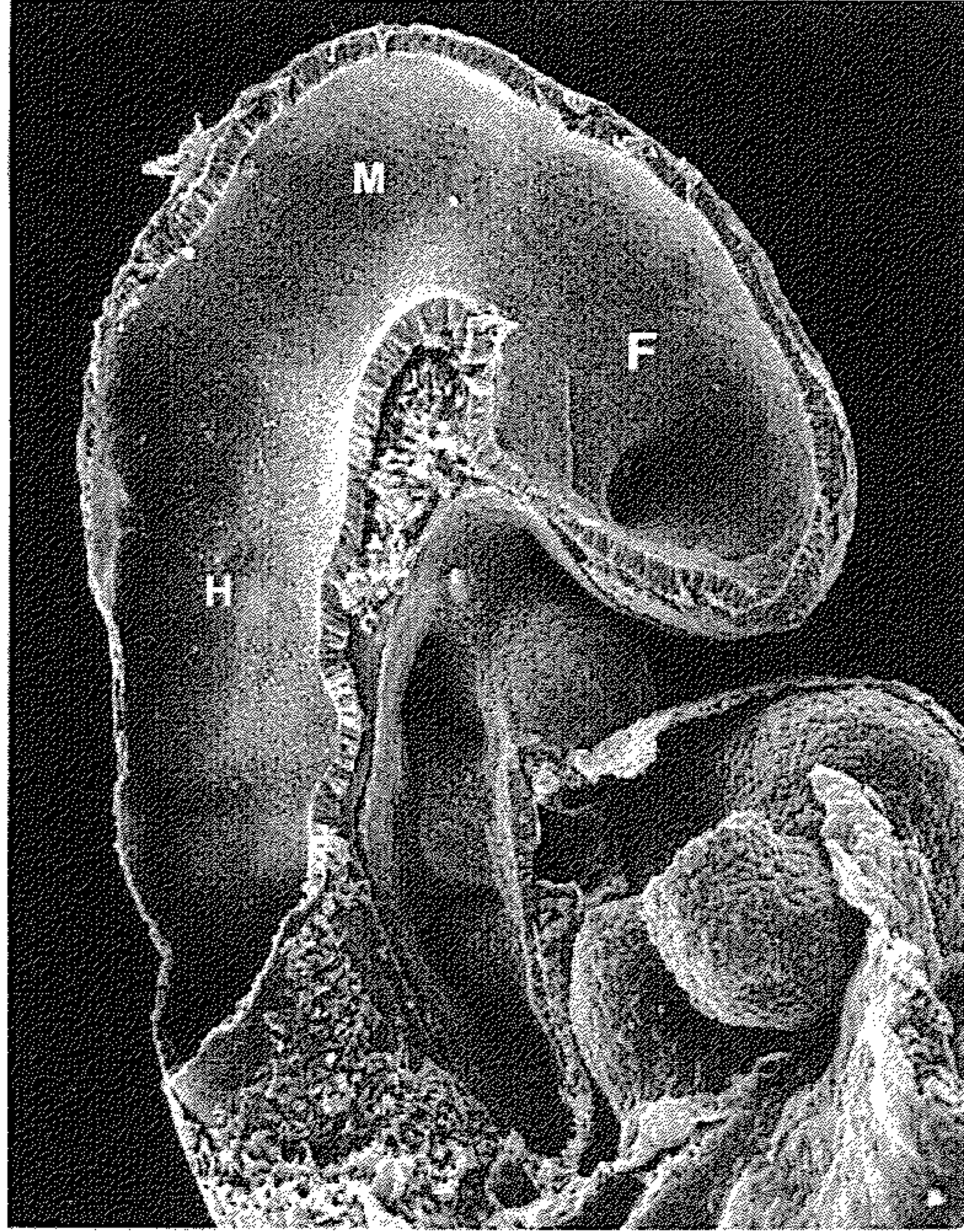
البدائيّان و(ب) **الدّماغ البينـــي diencephalon** الّذي يتميز بانتبات الحويصلين البصريين (الشكل 5.19َ) وهناك تَلَمٌّ عميق هو **برزخ isthmus الدّماغ المؤخَر** الّذي يفصل الدّماغ المتوسّط عن الدّماغ المؤخّر.



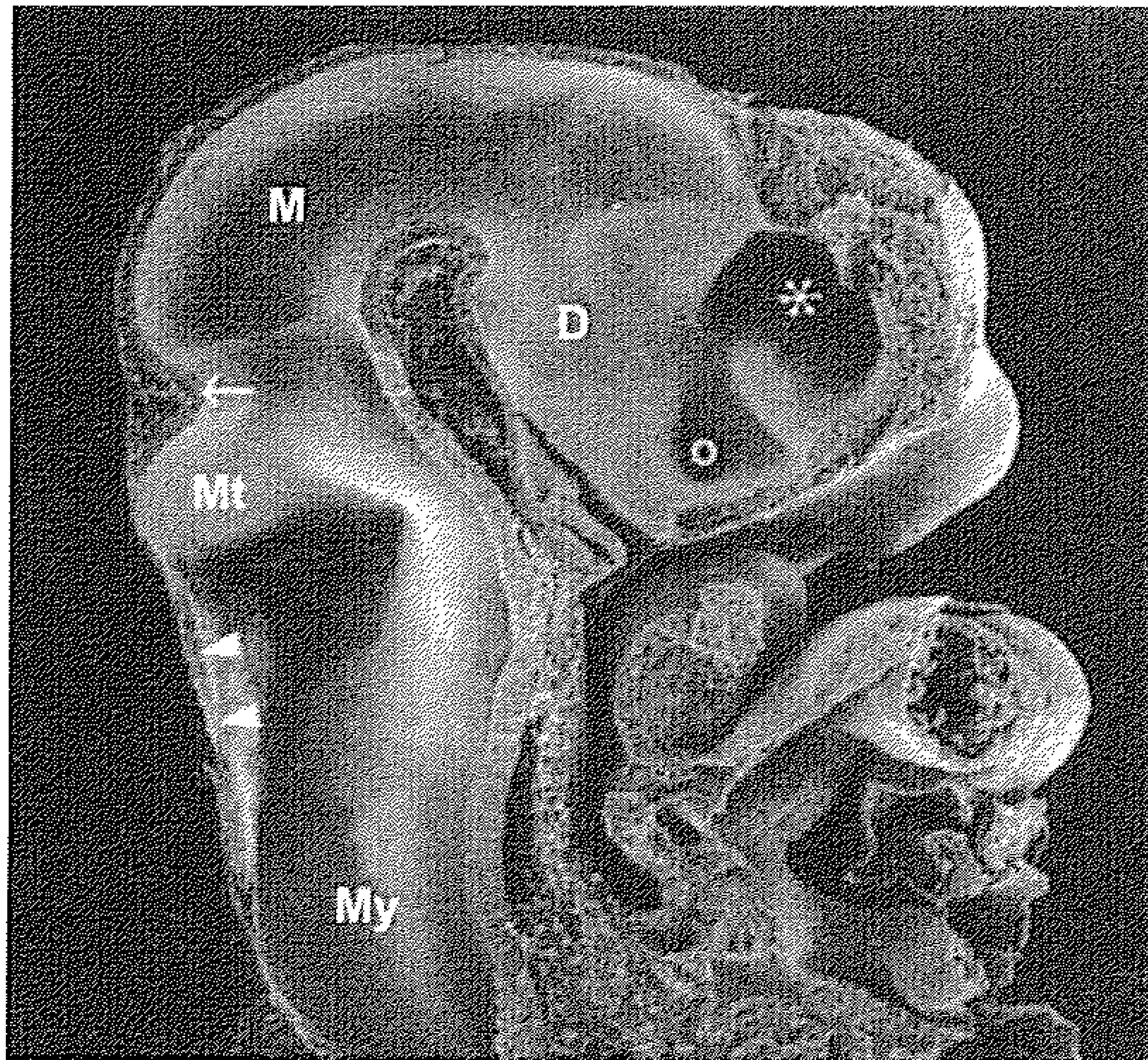
الشّكل 3.19: آ. منظر ظهرانـــي لجنين بشري في حوالي 22 يوماً. وتُرى فيه سبع جسيدات متميّزة على جانبـــي الأنبوب العصبـــي. **ب**. منظر ظهرانـــي لجنين بشري بعمر 23 يوماً تقريباً. الجهاز العصبـــي على اتصال بالجوف السَلَوي عبر المسَمّيَن العصبيين القحفي والذّنبـــي. ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسية لجنين فأر في مرحلة مشابهة للمرحلة آ. *S*: الجُسيدات.

وكذلك يتألّف الدّماغ المؤخر من جزئين هما: (آ) **الدّماغ التّالي metencephalon** الّذي يشكل فيما بعد **الجسر pons** و**المخيخ**. و(ب) **الدّماغ البصلي myencephalon**. يُوسَم الحدّ بين هذين الجزئين **بالثّنية الجسريّة pontine flexure** (الشكل 5.19).

تتمادى لمعة النّخاع، أي **القناة المركزية**، مع لمعة الحويصلات الدّماغية. إنّ جوف الدّماغ المؤخّر هو **البطين الرّابع**، وأمّا جوف الدّماغ البينـــي فهو **البطين الثالث**، وأما جوفا نصفي الكرة المخيّة فهما **البُطينان الجانبيان** (الشكل 5.19). تصل لمعة الدّماغ المتوسّط بين البطينين الثالث والرّابع. تصبح هذه اللمعة ضيقة جداً وعندها تُعرف **بمسال سيلفيوس aqueduct of**

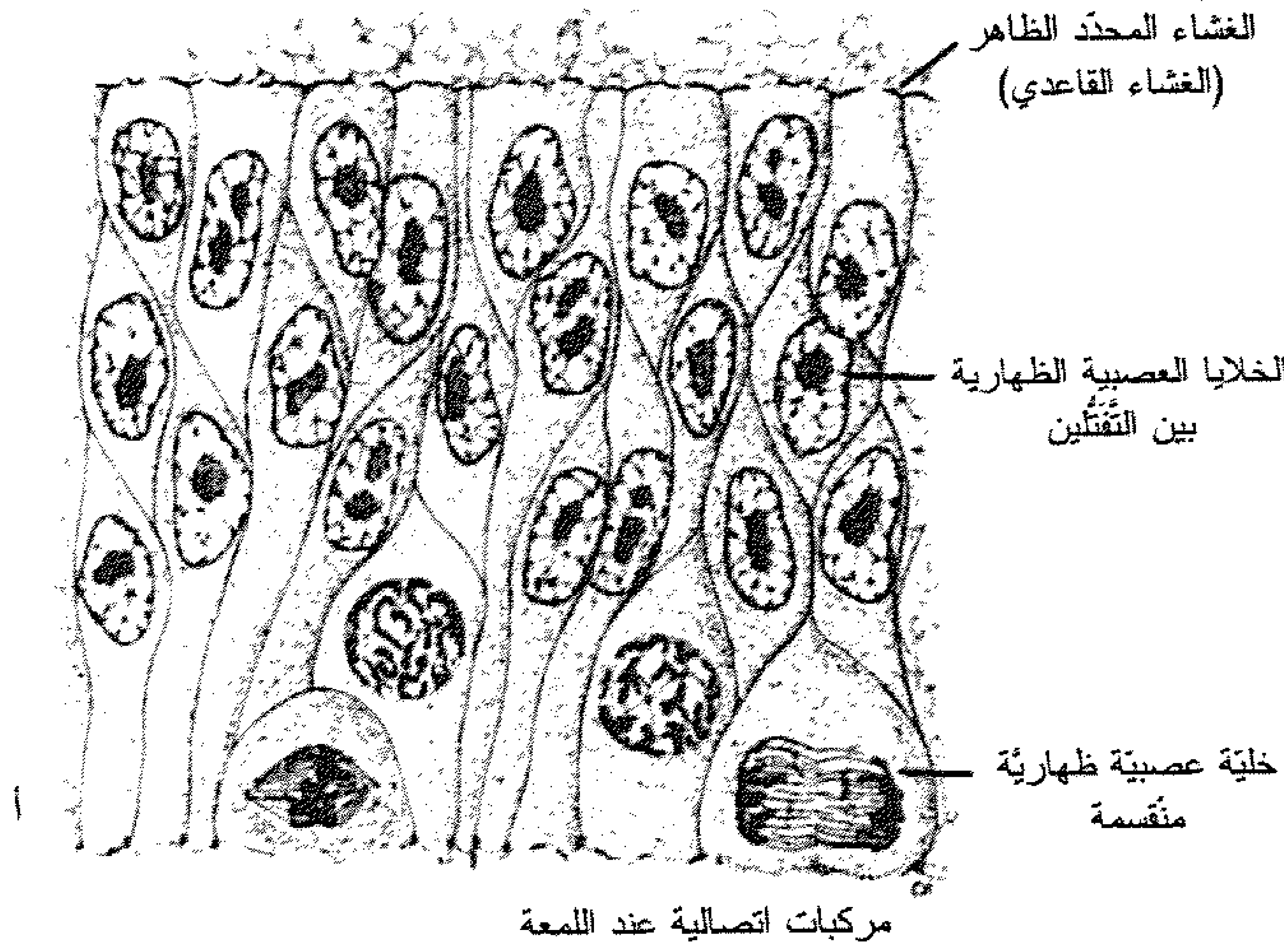


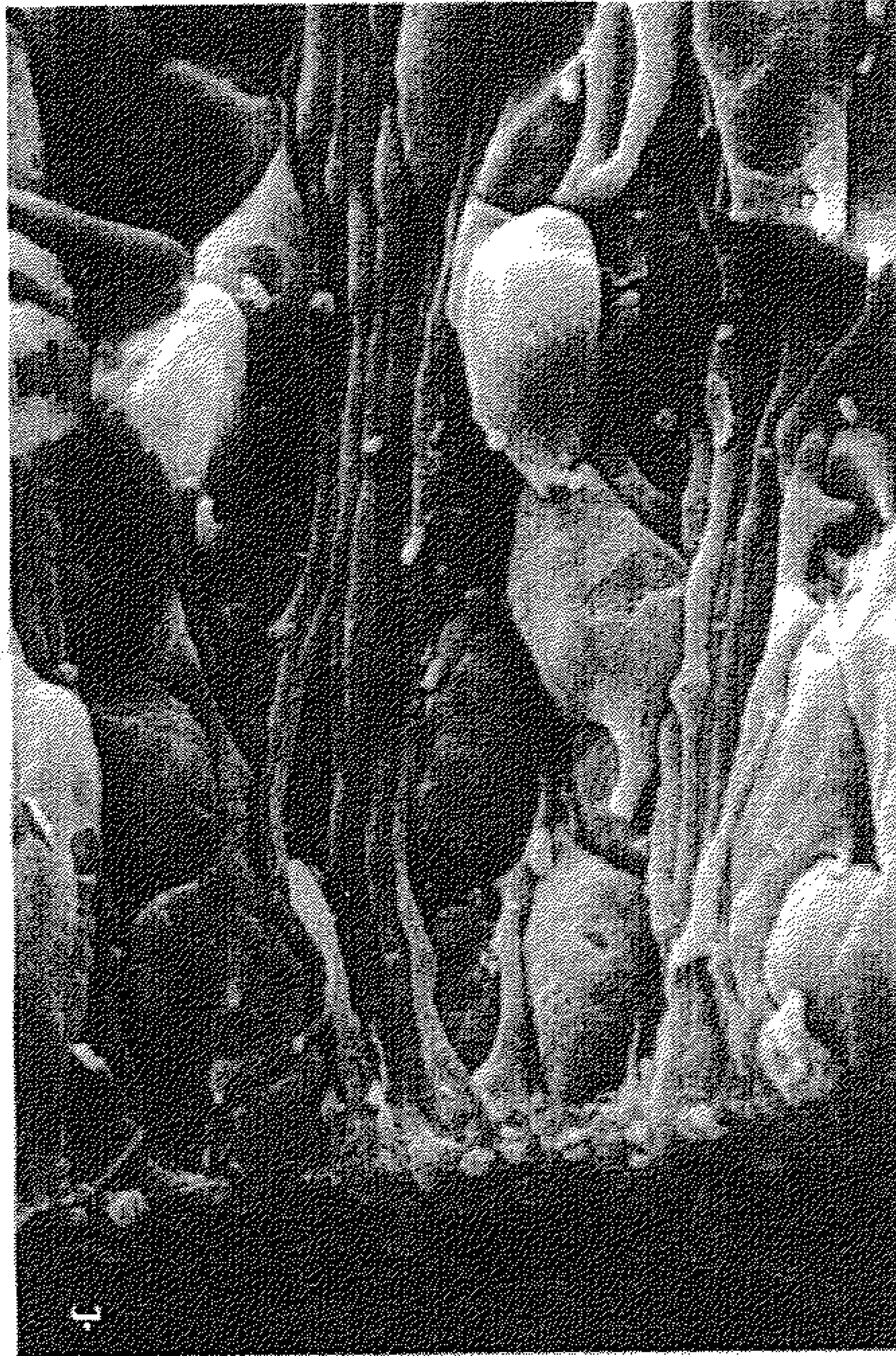
الشكل 4.19: صورة مجهرية الكترونية تفريسية لمقطع سهمي عبر جنين فأر يعادل 27 يوماً تقريباً من النماء البشري. ثلاثة حويصلات دماغية تُمثّل الدماغ المقدّم (*f*)، والدّماغ المتوسّط (*M*) والدّماغ المؤخر (*H*).



الشكل 5.19: صورة مجهرية إلكترونية تفريسيّة لمقطع سهمي عبر جنين فأر يعادل (32) يوماً تقريباً من النماء البشري، الحويصلات الدّماغية الثلاثة وقد فُصلت إلى الدّماغ الانتهائي (*T*)، والدماغ البينـــي (*D*)، الدّماغ المتوسّط (*M*)، والدّماغ التّالي (*Mt*) والدّماغ البصلي (*My*). *النجمة*: الجيبة الخارجية من الدّماغ الانتهائي. *السهم*: برزخ الدّماغ المؤخّر. *رؤوس الأسهم*: سقف البطين الرّابع، (*O*) السّويقة البصرية.

Sylvius. يتواصل البطينان الجانبيان مع البطين الثالث عبر **الثقبتين بين البطينين لمونرو interventricular foramina of Monro** (الشكل 5.19).



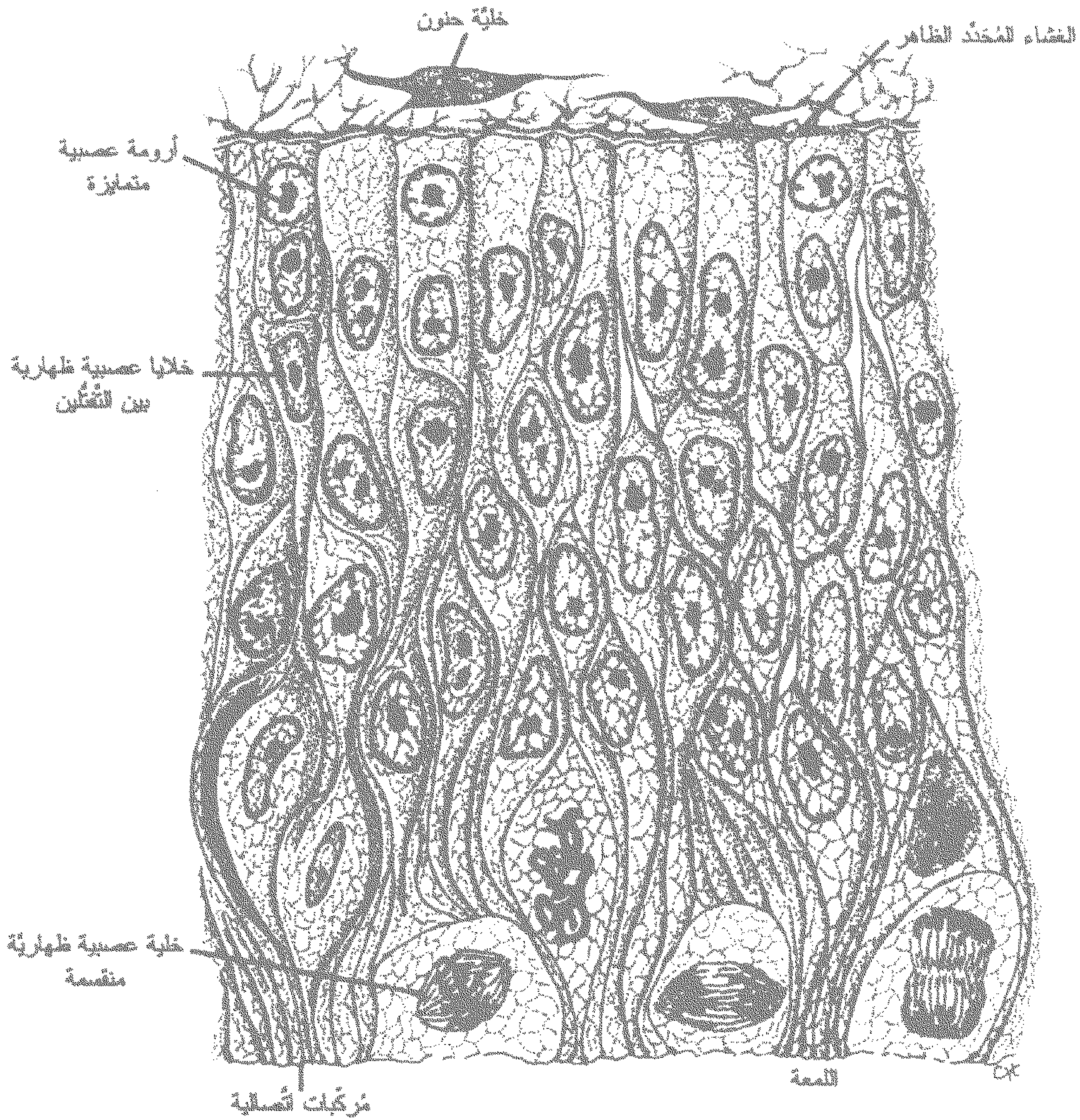


الشكل 6.19: آ. مقطع عبر جدار الأنبوب العصبـــي المنغلق حديثاً، يُظهر الخلايا العصبية الظهاريّة، التـــي تُشكّل ظهارة مطبَّقة كاذبة تمتد على عَرْض الجدار كله. لاحظ الخلايا المنقسمة في لمعة الأنبوب.
ب. صورة مجهرية الكترونية تفريسيّة لمقطع في الأنبوب العصبـــي لجنين فأر مشابه للموجود في آ.

النّخاع Spinal cord

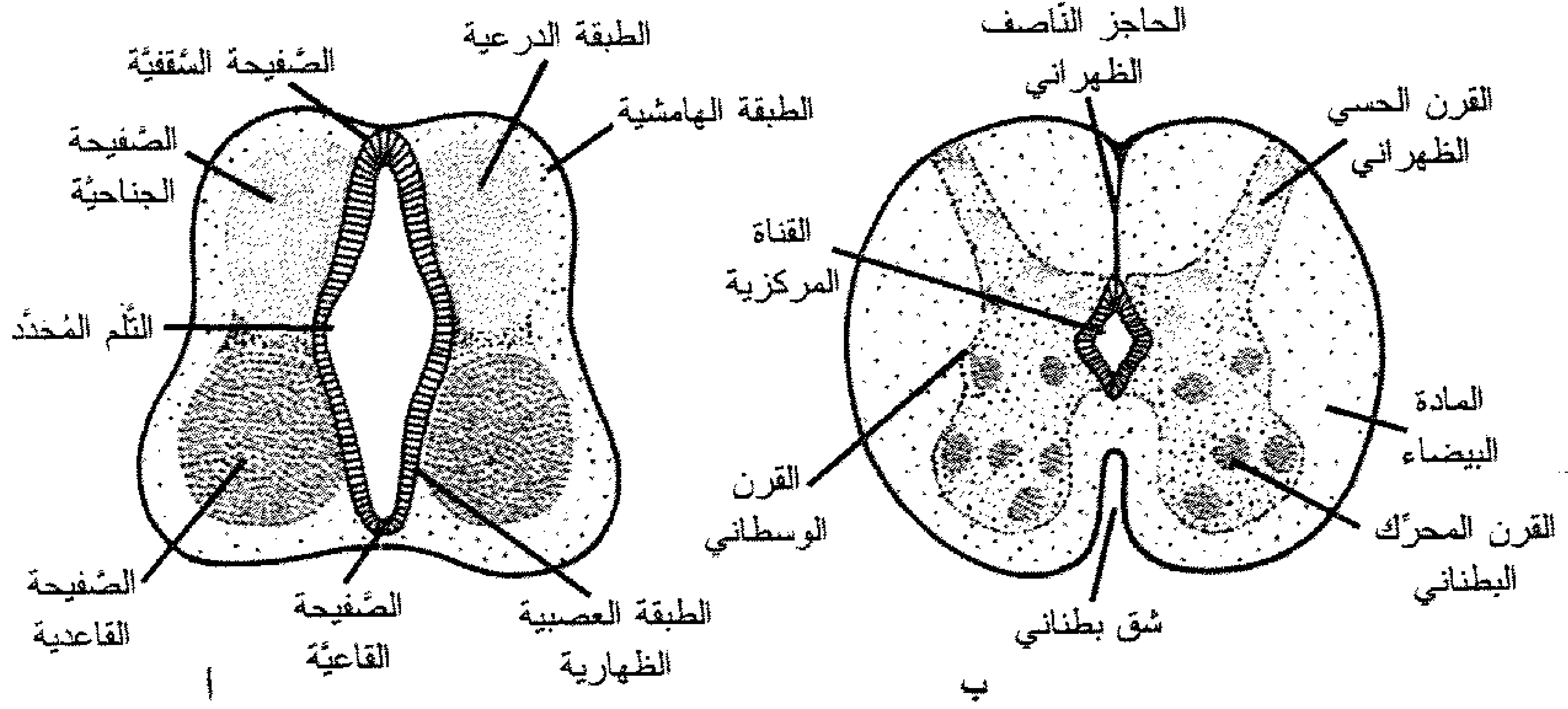
الطبقات العصبية الظهارية، الرّدائيّة، والهامشيّة
NEUROEPITHELIAL, MANTLE, AND MARGINAL LAYERS

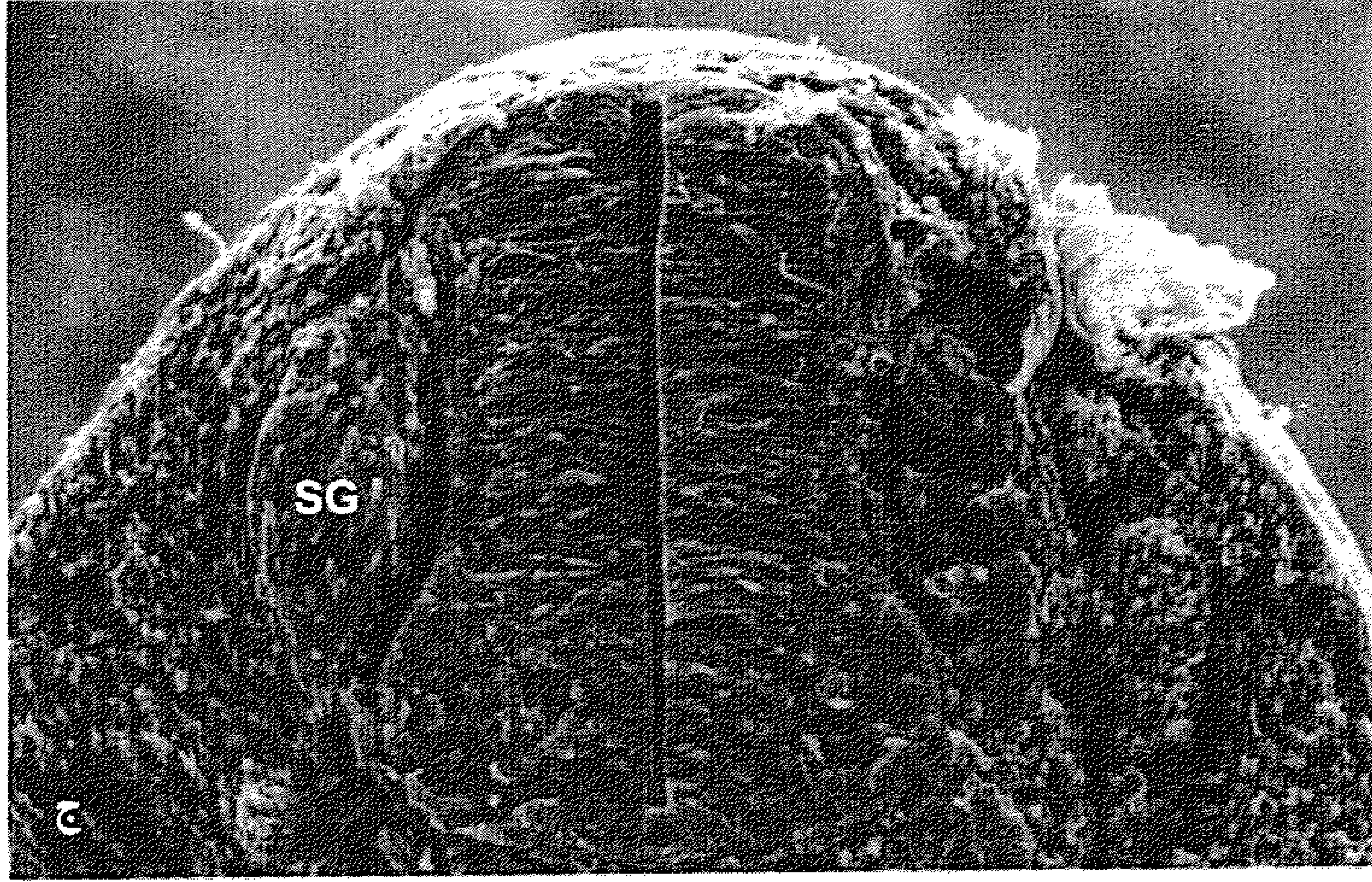
يتألّف جدار الأنبوب العصبـــي المنغلق حديثاً من **خلايا عصبيّة ظهارية**. تمتد هذه الخلايا على كامل ثخانة الجدار وتُشكّل ظهارة مُطبّقة كاذبة ثخينة pseudostratified epithelium (الشكل 6.19)، وهناك مركّبات اتصاليـــة junctional complexes تصل بينها



الشكل 7.19: مقطع للأنبوب العصبـــي في مرحلة أكثر تقدماً بقليل (الشّكل 6.19). يتألّف الجزء الأكبر للجدار من خلايا عصبية ظهارية تجاور في المحيط مباشرة الغشاء المحدّد الظّاهر وتشكّل الأرومات العصبيّة، التـــي تُنتج عن الخلايا العصبية الظهارية، التـــي تتزايد باستمرار، والتـــي ستشكّل الطّبقة الرّدائيّة.

عند اللمعة. تنقسم هذه الخلايا بسرعة خلال مرحلة التَلَم العصبـــي ومباشرة بعد انغلاق الأنبوب، منتجة المزيد من الخلايا العصبية الظهارية وتُشكِّل بمجموعها **الطبقة العصبيّة الظّهارية** أو **الظهارة العصبية neuroepithelium**.





الشكل 8.19: آ و**ب**. مرحلتان متتابعتان في نماء النّخاع. لاحظ تَشكُّل القرون البطنانية المُحرّكة والظهرانية الحسيّة والعمود الوسطانـــي ج. صورة مجهرية إلكترونية تفريسيّة لمقطع عبر النّخاع لجنين فأر يُظهر مرحلة مشابهة للمرحلة آ. *SG* العقدة الشوكية (النخاعيّة).

عندما ينغلق الأنبوب العصبـــي، تبدأ الخلايا العصبية الظهاريّة بإنشاء نمط خلوي آخر يتميز بوجود نواة مدورة كبيرة ذات بلاسما نووية شاحبة ونُوَيّة nucleolus قاتمة التلوين. وهذه هي الخلايا العصبية البدائية أو **الأرومات العصبية neuroblasts** (الشكل 7.19)

التـــي تُشكّل **الطّبقة الرّدائية**، وهي المنطقة المحيطة بالطبقة العصبية الظهارية (الشكل 8.19). تشكّل **الطبقة الردائيّة فيما بعد المادة السنجابيّة للنخاع**.

تحتوي الطبقة الخارجية في النخاع، أي الطبقة الهامشيّة، أليافاً عصبية تنشأ من الأرومات العصبيّة في الطبقة الرّدائية. وكنتيجة لتكوّن الميالين myelination في الألياف العصبية، تأخذ هذه الطبقة اللون الأبيض ولذا تُدعى **المادّة البيضاء white matter للنّخاع** (الشكل 8.19).

الصّفيحات القاعديّة والجناحيّة والسّقيفيّة والقاعيّة BASAL, ALAR, ROOF AND FLOOR PLATES

يبدي كل جانب من الأنبوب العصبـــي ثخانةً بطنانية وظهرانيّة نتيجة الإضافة المستمرّة للأرومات العصبية إلى الطّبقة الرّدائيّة. أما الثخانات البطنانيّة، وهي **الصّفيحات القاعدية**، الّتـــي تحتوي خلايا القرن البطنانـــي المُحرِّك، فتُشكّل الباحات areas الحركيّة للنّخاع، بينما تشكّل الثخانات الظّهرانية، وهي **الصّفائح الجناحيّة**، **الباحات الحسيّة** (الشكل 8.19آ). وهناك تَلَمٌ طولانـــيٌ، وهو **التَّلَم المحدّد sulcus limitans**، يَسِم الحدود بين الاثنتين. ولا تحتوي أجزاء الخطّ المتوسّط الظهرانية والبطنانية من الأنبوب العصبـــي، والمعروفة باسم **الصّفائح السّقفيّة roof والقاعيّة floor plates**، على التوالي أي أرومات عصبيّة، وهي تعمل مبدئياً كطرق للألياف العصبية عابرة من أحد الجانبين إلى الآخر.

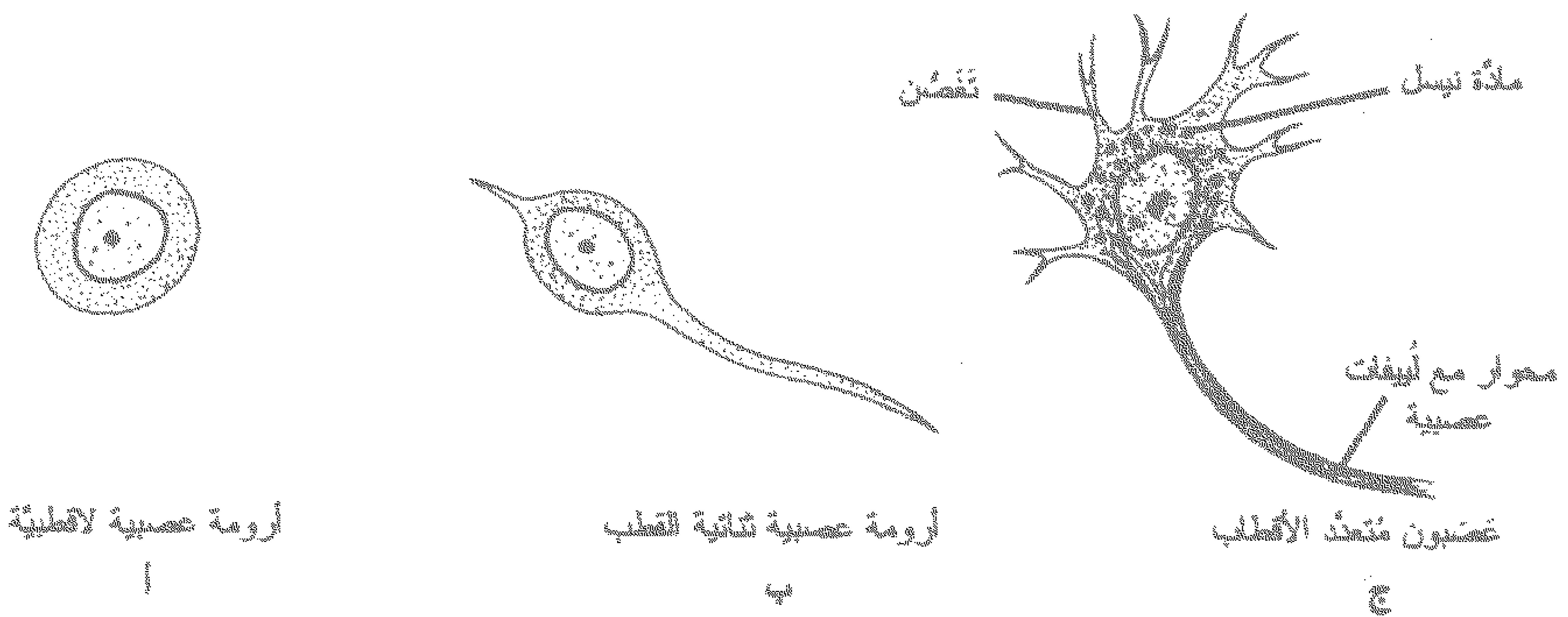
بالإضافة للقرن المحرّك البطنانـــي والقرن الحسّي الظهرانـــي؛ توجد مجموعة من العَصَبونات neurons المحتشدة بين الباحتين وتشكّل **قرناً وسطانياً** صغيراً (الشكل 8.19ب). إنَّ هذا القرن، الذي يحتوي عصبونات الجزء الودّي من الجملة العصبية المستقلّة autonomic، يوجد فقط في المستويات الصَدريّة (T1 — T12) والمستويات القطنية العلوية (L3 أو L2) من النّخاع.

التمايز الهيستولوجي HISTOLOGICAL DIFFERENTIATION

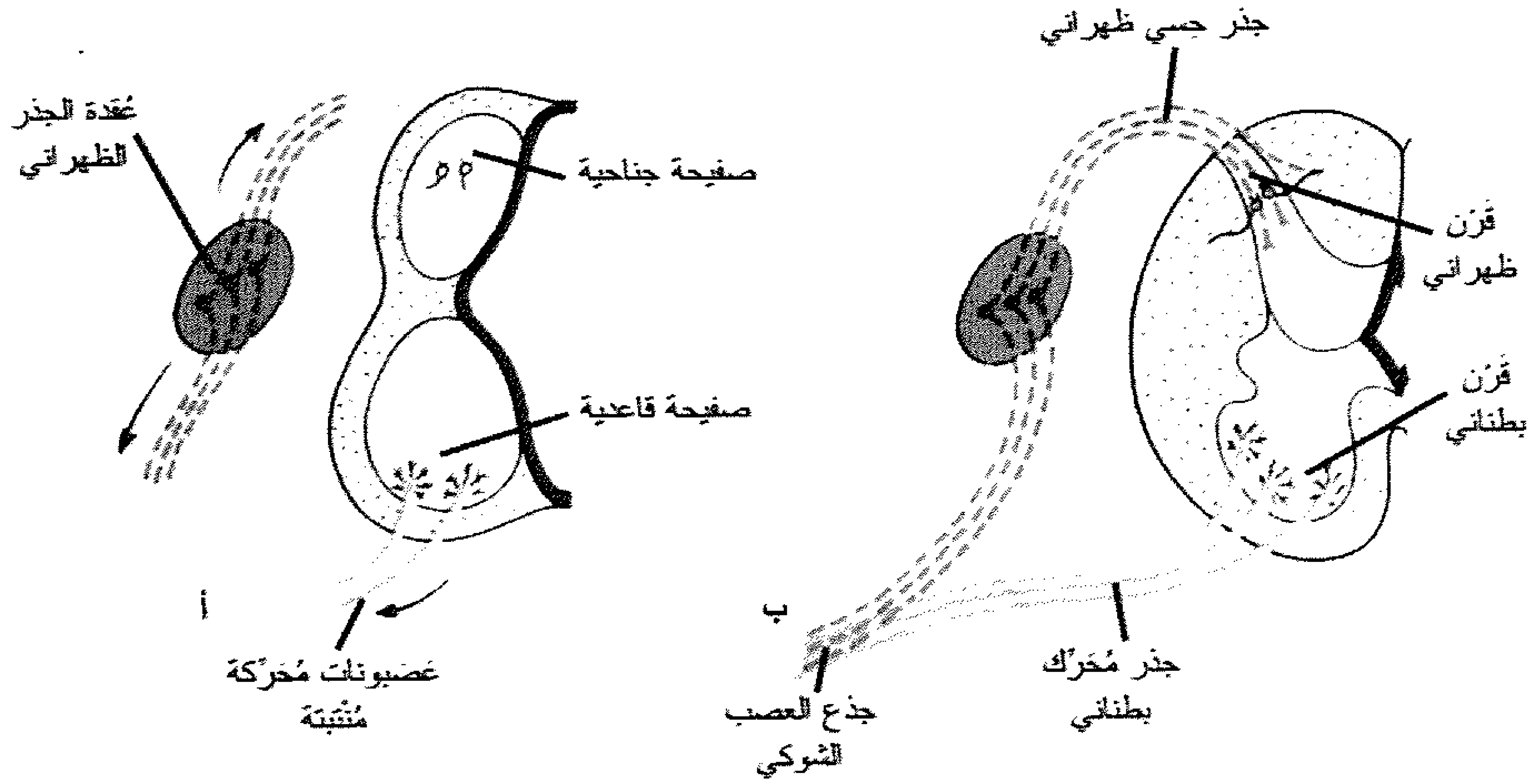
الخلايا العصبيّة Nerve Cells

الأرومات العصبية Neuroblasts أو الخلايا العصبية البدئيّة، تنشأ فقط من انقسام الخلايا العصبية الظهاريّة. ويكون لها في البداية ناتئ مركزي يمتد إلى اللمعة (**تَغَصُّن عابر**

transient dendrite) لكن عندما تهاجر إلى الطبقة الرّدائيّة، يختفي هذا الناتئ، وتكون الأرومات العصبية مدورة مؤقتاً **وعديمة الأقطاب apolar** (الشكل 9.19آ). ومع تقدّم التمايز يظهر ناتئان هيوليان جديدان على الجوانب المتقابلة لجسم الخلية، **وتشكّل أرومة عصبية ذات قطبين** (الشكل 9.19ب). يتطاول الناتئ في إحدى نهايتي الخليّة بسرعة ليشكّل **المحوار البدائي primitive axon**، ويبدي الناتئ عند النهاية الأخرى عدداً من التشجّرات الهيولية، هي **التَغَصُّنات البدائيّة** (الشكل 9.19ج) وعندئذ تعرف الخلية **بالأرومة العصبية المتعدّدة الأقطاب multipolar neuroblast**. ومع تقدّم النماء تصبح الخليّة العصبية البالغة أو **العَصَبون neuron**. حالما تتشكّل الأرومات العصبية، فإنّها تفقد قدرتها على الانقسام. وتعبُر محاوير العصبونات في الصّفيحة القاعديّة عبر المنطقة الهامشيّة وتصبح مرئيّة على الوجه البطناني للحبل، وتعرف بمجموعها **بالجذر الحركي البطناني للعصب الشوكي ventral motor root of the spinal nerve**، وهي توصل الدفعات impulses الحركية من النخاع إلى العضلات (الشكل 10.19). أما محاوير العَصبونات في القرن الحسِّي الظهراني (الصَّفيحة الجناحية) فتتصرّف على نحو مختلف عن محاوير العصبونات في القرن البطناني، فهي تخترق إلى ضمن الطّبقة الهامشية من الحبل (النخاع) ومن هنا تصعد إلى مستويات أعلى أو أسفل منها لتشكّل **عصبونات ترابطيّة association neurons**.



الشكل 9.19: مراحل مختلفة من نماء الأرومة العصبيّة. إنّ العَصبون هو وحدة بنيوية ووظيفية تتألّف من جسم الخليّة وجميع استطالاتها.



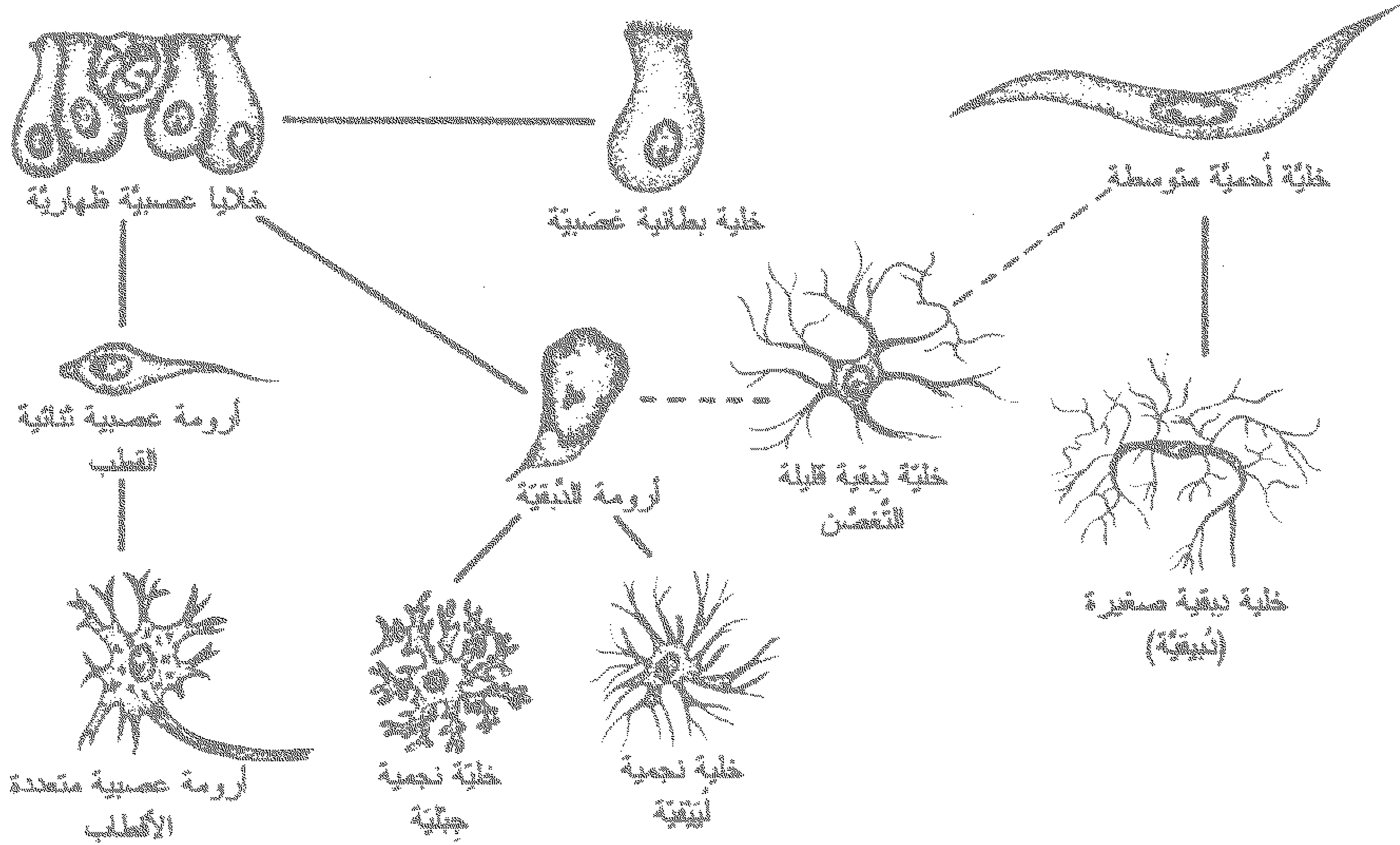
الشكل 10.19: آ. المحاوير المحرّكة ناميةً إلى الخارج من العَصَبونات في الصفيحة القاعديّة وألياف نامية مركزياً ومحيطياً من الخلايا العصبيّة في عقدة الجذر الظهراني. **ب**. تنضم ألياف عصبية من الجذور المحرّكة البطنانية والحسيّة الظهرانيّة لتشكّل جذع العصب الشوكي.

الخلايا الدبقيّة Glial cells

تتشكّل معظم الخلايا الدّاعمة البدائية، أي **الأرومات الدّبقية gliablasts**، في الخلايا العصبية الظهارية بعدما يتوقّف إنتاج الأرومات العصبيّة. تهاجر الأرومات الدّبقيّة من الطبقة العصبية الظهارية إلى الطبقتين الردائية والهامشية. تتمايز هذه الخلايا في الطبقة الردائية إلى **خلايا نجميّة جِبْلِيَّة protoplasmic astrocytes** و**خلايا نجمية لُيَيْفيّة fibrillar astrocytes** (الشكل 11.19).

ثمةَ نمط آخر من الخلايا الدّاعمة قد تشتق من الأرومات العصبية هي **الخلية الدّبقية القليلة التَغَصُّن oligodendrioglial cell**. تشكّل هذه الخلية التـــي توجد بشكل أَوَّلي في الطبقة الهامشية، أغماداً مَيالينية حول المحاوير الصّاعدة والنّازلة في الطبقة الهامشيَّة.

يظهر في النّصف الثانـــي من النّماء نمط ثالث من الخلايا الدّاعمة، هو **الخليّة الدُبَيقيّة microglial** في الجهاز العصبـــي المركزي CNS. يشتق هذا النّمط الخلوي البلعمي الشديد من اللّحمة المتوسّطة (الشكل 11.19)، عندما تتوقف الخلايا العصبية الظهارية عن إنتاج الأرومات العصبية والأرومات الدّبقيّة، فإنّها تتمايز إلى خلايا البطانة العصبية المبطّنة للقناة المركزية للنخاع ependymal cells.



الشكل 11.19: منشأ الخلية العصبية والأنماط المختلفة للخلايا الدبقية. الأرومات والعصبية، النجميّات البروتوبلاسميّة واللُّيفيّة، تنشأ الخلايا البطانية العصبية من الخلايا العصبية الظهارية. تتنامى الدّبيقيات microglia من خلايا اللّحمة المتوسّطة. أما منشأ الخلايا القليلة التغصُّنات فغير واضح.

خلايا العرف العصبـــي Neural crest cells

تظهر خلال ارتفاع الصّفيحة العصبية، مجموعة من الخلايا على طول كل حافة (عُرف) الطيّات العصبية (الشكل 2.19). هذه **الخلايا العرفيّة العصبيّة** هي خلايا أديمية ظاهرة في الأصل وتمتد على طول الأنبوب العصبـــي بأكمله. تهاجر الخلايا العرفية إلى الوحشي وتُنْشِئ **العقد الحسيّة sensory (عقد الجذر الظهراني)** للأعصاب الشوكية والأنماط الخلوية الأخرى (الشكل 2.19).

تُشكّل الأرومات العصبية للعقد الحسية ناتئين (استطالتين) خلال اطراد النماء، (الشكل 10.19آ). تخترق الاستطالاتُ النامية مركزياً الجزءَ الظهرانـــي من الأنبوب العصبي. وفي النُّخاع، إمَّا أن تنتهيَ في القرن الظهرانـــي أو تصعدَ عبر الطبقة الهامشية إلى أحد المراكز الدماغية العليا. تُعرف هذه الاستطالات بمجموعها باسم **الجذر الحسّي الظهرانـــي للعصب الشوكي** (الشكل 10.19ب). بينما تنضم تلك الاستطالات النامية محيطياً إلى ألياف من الجذور المحرّكة البطنانية لتشارك في تشكيل جذع العصب الشوكي. وفي النهاية تنتهي هذه

الاستطالات في الأعضاء المستقبلة الحسيّة. ولذا فإنّ الأرومات العصبية للعقد الحسيّة المشتقّة من خلايا العرف العصبـــي تُعطي المنشأ **للعَصَبونات الجذريّة الظهرانية**.

تتمايز خلايا العرف العصبـــي إلى أرومات عصبية وديّة، وخلايا شفان Schwann، وخلايا صباغيّة، والخلايا (الأرومات) السُّنيَّة odontoblasts، والسحايا meninges، واللحمة المتوسّطة للأقواس البلعومية pharyngeal arches بالإضافة لتشكيلها العقد الحسيَّة، (انظر الفصل 5).

الأعصاب الشوكيّة Spinal Nerves

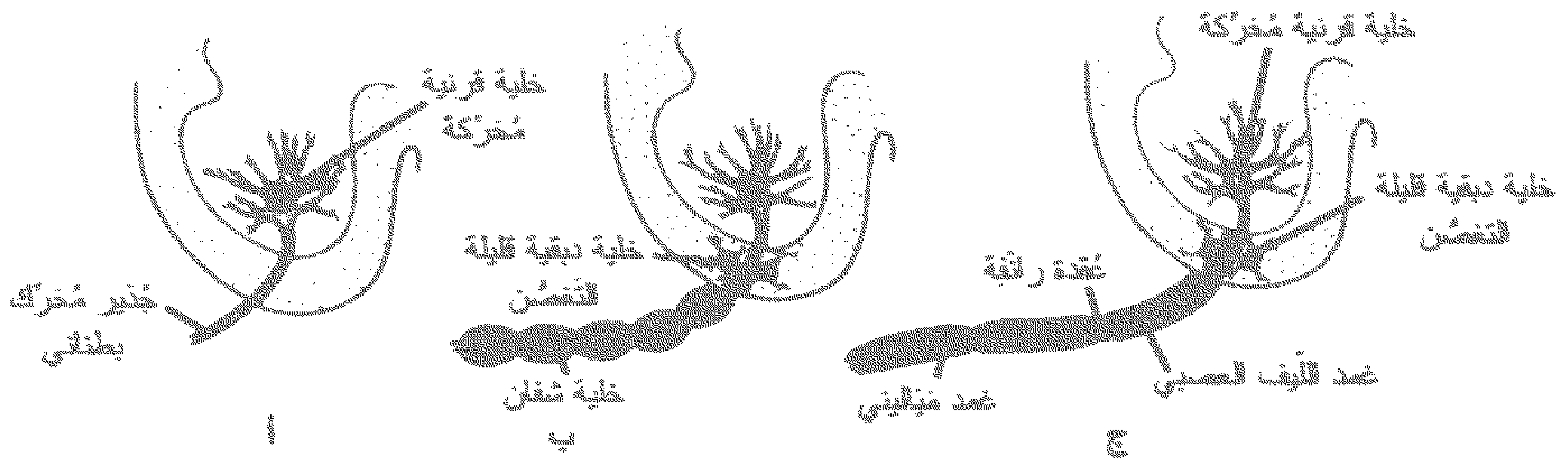
تبدأ الألياف العصبية المُحرّكة بالظهور في الأسبوع الرّابع، وتنشأ من الخلايا العصبية في الصّفائح القاعديّة (القرون البطنانيّة) للنخاع. تجتمع هذه الألياف في حزم تُعرف باسم **الجذور العصبيّة البطنانيّة** (الشكل 10.19). وتُشكّل **الجذور العصبية الظهرانية** مجموعات من الألياف الناشئة من خلايا في **العقد الجَذْريَّة الظهرانية** (**العقد الشوكية**). وتُشكّل الاستطالات المركزية من هذه العقد حزماً تنمو في النخاع مقابل القرون الظهرانيّة. تنضم الاستطالات القاصية إلى الجذور العصبية البطنانية لتشكّل **العصب الشوكي** (الشكل 10.19). وغالباً ما تنقسم الأعصاب الشوكيّة مباشرة، إلى **فروع بدئية ظهرانية وبطنانية**. تُعصّب الفروع البدئيّة الظهرانية العَضَل المحوري الظهراني، والمفاصل الفقريّة، وجلد الظهر. وتُعصِّب الفروع البدئية البطنانية الأطراف وجدار الجسم البطنـــي وتشكّل الضفائر العصبية الكبيرة (العضدية brachial والقطنية العجزية lumbosacral).

تكوّن الميَالين Myelination

تُكوِّن خلايا شفانSchwann المَيالين للأعصاب المحيطية. تنشأ هذه الخلايا من العُرف العصبي، وتُهاجر إلى المحيط وتلفّ نفسها حول المحاوير، مشكّلة **غمد اللّيف العصبـــي** (الشكل 12.19). ابتداءً من الشهر الرابع للحياة الجنينية، يأخذ العديد من الألياف العصبية مظهراً أبيض نتيجةً لترسّب **الميالين**، الذي يتشكّل بالالتفاف المُتَكرِّر لغشاء خليّة شفان حول المحوار axon (الشكل 12.19ج).

ينشأ الغمد الميالينـــي المحيط بالألياف العصبية في النخاع بأسلوب مختلفٍ تماماً، إذ ينشأ

من **الخلايا الدّبقية القليلة التَغَصُّن oligodendroglial cells** (الشكل 12.19ب وج). ومع أنَّ تَكوُّن المَيَالين للألياف العصبية في النخاع يبدأ في الشهر الرّابع تقريباً من الحياة داخل الرّحم، فإنَّ بعض الألياف المُحرِّكة النازلة من المراكز الدّماغية العليا إلى النّخاع لا تُصبح ميالينية حتـــى السّنة الأولى من الحياة بعد الولادة. تصبح المسارات في الجملة العصبية ميالينية في حوالي الوقت الّذي تبدأ فيه وظيفتها.



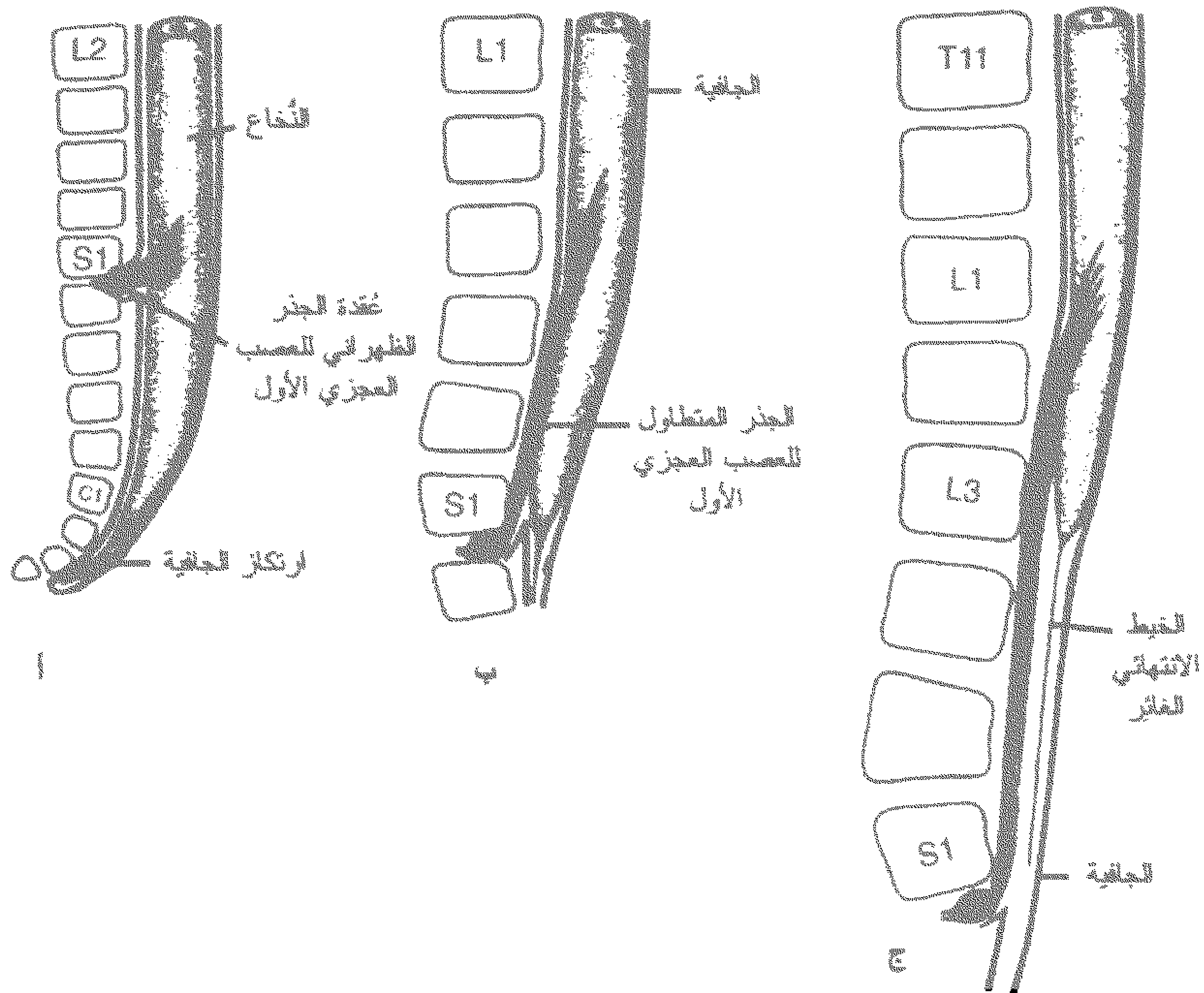
الشكل 12.19: آ. خلية القرن المحرّك مع جُذير مُعَرّى naked rootlet. **ب**. في النخاع تحيط الخلايا الدبقيّة القليلة التَغصّن بالجذير البطناني. خارج النخاع، تبدأ خلايا شفان الإحاطة بالجذير. ج. في النّخاع يتشكّل غمد الميالين بالخلايا الدبقيّة قليلة التغصّن، وخارج النخاع يتشكّل الغمد بخلايا شفان.

تغيُّرات وضعية الحَبْل POSITIONAL CHANGES OF THE CORD

يمتد النخاع على كامل طول الجنين في الشهر الثالث من النماء، وتمر الأعصاب الشوكيّة عبر الثقبة بين الفقرات في مستوى منشئها (الشكل 13.19آ). مع تقدّم العمر، ومهما يكن، يتطاول العمود الفقري والسحايا بسرعة أكبر من سرعة تطاول الأنبوب العصبي، وتنحرف النهاية الانتهائية للنخاع تدريجياً إلى مستوى أعلى. وتكون هذه النهاية عند الولادة، في مستوى الفقرة القطنية الثالثة (الشكل 13.19ج) ونتيجة لهذا النمو غير المتناسب، فإنّ الأعصاب الشوكية تسير على نحو مائل من قطعة منشئها في النخاع إلى المستوى الموافق من العمود الفقري. وتبقى السحايا مرتبطة (متصلة) إلى العمود الفقري عند المستوى العصعصي coccygeal level.

ينتهي النخاع عند البالغ، في مستوى الفقرة القطنية الثانية إلى الفقرة القطنية الثالثة بينما يمتد الكيس السحائي dural sac والحيّز تحت العنكبوتية subarachnoid space إلى الفقرة

العجزية الثانية. يوجد من أسفل الفقرة القطنية الثانية إلى الفقرة القطنية الثالثة؛ امتداد خيطي الشكل من الأم الحنون يُشَكِّل **الخيط الانتهائي filum terminale**، الذي يرتكز إلى سمحاق الفقرة العصعصية الأولى والذي يُعلِّم مسلك تقهقر النُّخاع. تُشكِّلُ الألياف العصبيّة أسفل النهاية الانتهائية للنخاع بمجموعها **ذنب الفرس cauda equina**. تُغرز الإبرة في المستوى القطنـــي الأخفض، عند الحصول على السائل النخاعي (السائل الدماغي الشوكي) بإجراء البزل القطني، تجنباً للنهاية السفلية للنخاع.



الشكل 13.19: النهاية الانتهائية للنخاع وعلاقتها مع نهاية العمود الفقري في مراحل مختلفة من النماء. آ. الشهر الثالث تقريباً **ب**. نهاية الشهر الخامس. ج. الوليد أي حديث الولادة.

التناظم الجزيئي لنماء النّخاع

Molecular regulation of spinal Cord Development

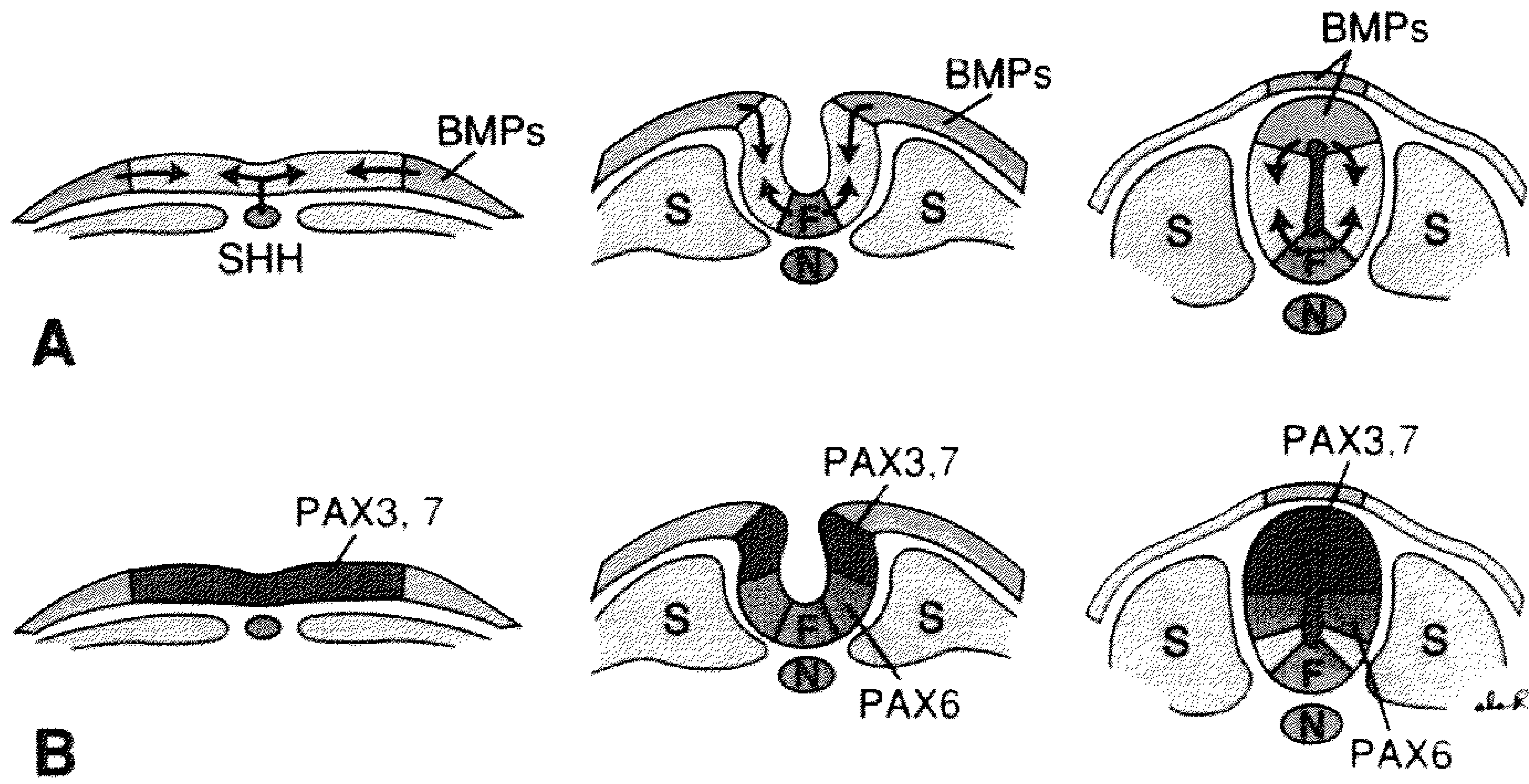
في مرحلة الصفيحة العصبيّة في ناحية النخاع، تُعبِّر الصّفيحة بكاملها عن عوامل النّسخ transcription factors *PAX3*, *PAX7*, *MSX1*, *MSX2* وتحتوي جميعها ميادين متماثلة homeodomain. ينحرف هذا الطراز التعبيري بوساطة *(SHH) القنفذ الصوتـــي*، المُعبِّر في

القردود notochord والبروتينات **المُخلِّقة للعظم bone morphogenetic proteins 4 و7** (**BMP4 وBMP7**) المُعبِّرة في الأديم الظاهر اللاّعصبـــي عند حافة الصفيحة العصبيّة (الشكل 14.19آ). تكظِمُ إشارة SHH تعبير PAX3 وPAX7 وMSX1 وMSX2، وبذلك يوجِّه القنفذ الصوتـــي SHH **الأنبوب العصبـــي** باتجاه بطنـــي، ثمّ تكتسب هذه الناحية البطنانية القدرة على تشكيل **الصّفيحة القاعيّة floor plate** والتـــي تعبّر أيضاً عن القنفذ الصوتـــي *SHH*، **والعصبونات المحرّكة في الصّفيحة القاعديّة**. يُحافظ تعبير *BMP4* و*BMP7* على تعبير الجين *PAX3* و*PAX7* في النِّصف الظهرانـــي من الأنبوب العصبـــي وينظمه نحو الأعلى up-regulates، بينما ستتشكل **العصبونات الحسيّة في الصّفيحة الجناحيّة** (الشكل 14.19ب). هذان الجينان ضروريان لتشكيل خلايا العُرف العصبـــي في ذروة الطيّات العصبية، ولكنَّ دورها ودور الجينات MSX في تمايز العصبونات الحسيّة وما بين العصبونات غير واضح. وعلى أي حال فإنَّ تعبيرها على الصّفيحة العصبية في المراحل الباكرة أساسي لتشكيل أنماط خلوية بطنانية، مع العلم بأنّ تعبيرها مستبعَدٌ عن النّواحي البطنانية بوساطة القنفذ الصوتـــي SHH في المراحل المتأخرة. ولذا، فهي تمنح الأنماط الخلوية البطنانية الأهليّةَ للاستجابة بالطريقة الملائمة للقنفذ الصوتـــي *SHH* وبقية الإشارات المُوجَّهة باتجاه بطنانـــي، وفوق ذلك ثمّة جين *PAX* آخر هو *PAX6* يُعبّر على كامل الطيّات العصبيّة المرتفعة عدا منطقة الخط المتوسّط، ويحافظ على هذا الطراز بعد انغلاق الطيّة fold closure، ومازال دور هذه الجين غير محدّد على أي حال (الشكل 14.19ب).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب الأنبوب العصبـــي Neural tube Defects

تنجم معظم عيوب النخاع عن الإنغلاق الشّاذ للطيّات العصبيّة في الأسبوع الثالث والرّابع من النّماء. وأما الشذوذات الناجمة، أي **عيوب الأنبوب العصبـــي** (NTDs) فيمكن أن تصيب السحايا والفقرات والعضلات والجلد. تحدث هذه العيوب الوخيمة التـــي تصيب البنـــى العصبية واللاعصبيّة في 1000/1 ولادة تقريباً، ولكنَّ معدّل الحدوث يختلف بين مجموعات البشر المختلفة ويمكن أن يبلغ حتـــى 100/1 ولادة في بعض المناطق، كما في شمال الصين.



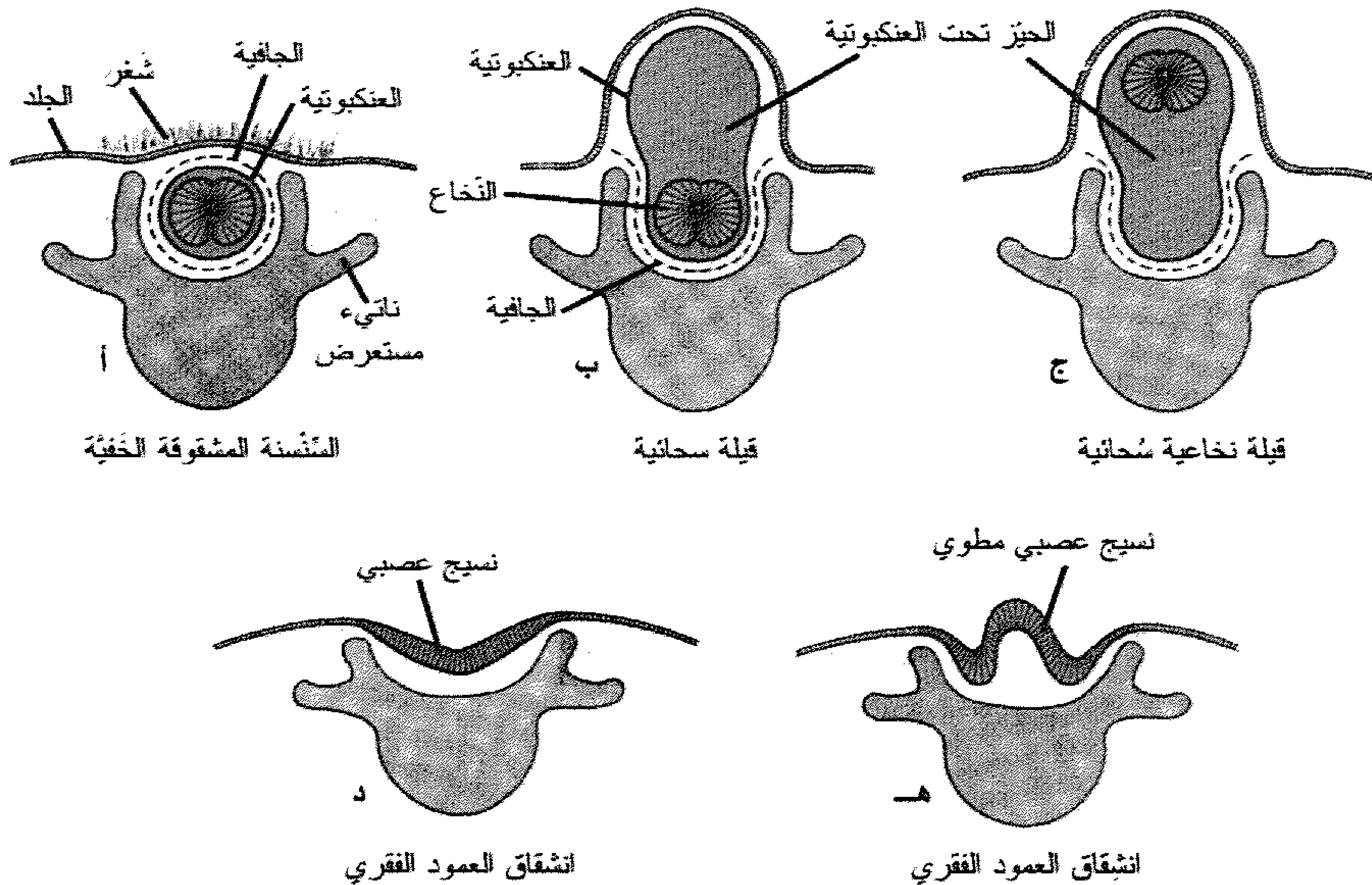
الشكل 14.19: التناظم الجزيئي لنماء النخاع. A القنفذ الصوتـــي (SHH) المفرز من القردود notochord يُوجِّه الأنبوب العصبـــي باتجاه بطنـــي ويحرّض ناحية الصفيحة القاعيّة (*F*) التـــي تُعبِّر أيضاً عن هذه الجين. تشارك البروتينات المُخَلِّقَة للعظم *BMPs* 4 و7 المفرزة من الأدم الظاهر اللاعصبـــي في تمايز الصفيحتين السّقفيّة والجناحية. B- بدايةً *PAX3* و7 و2 *MSX1* تعبّر بأسلوب مُتّسق (متماثل) كامل الصّفيحة العصبيّة. يكظم القنفذ الصوتـــي *SHH* تعبير هذه الجينات في النصف البطنانـــي من الأنبوب العصبـــي الذي سيصبح الصّفيحتين القاعيّة والقاعديّة. وفي الوقت نفسه *BMPs* نحو الأعلى up-regulate ويحافظ على تعبير *PAX3* و*PAX7* في النصف الظهرانـــي للأنبوب العصبـــي الّذي سيشكّل الصفيحتين السّقفية والجناحية. يبدأ *PAX6* تعبيره على كامل الأدم الظاهر العصبـــي حيث ترتفع الطيّات العصبية وتنغلق ولم تُحدّد بعد الأدوار الدقيقة للجينات *PAX* و*MSX* في تمايز هذه النواحي.

السِّنْسنَة المشقوقة Spina bifida اصطلاح عام لعيوب الأنبوب العصبـــي التـــي تصيب الناحية الشوكية. وتتألف من انشطار الأقواس الفقريّة ويمكن أن تصيب النسيج العصبـــي المستبطن أو لا تصيبه. وهناك نمطان مختلفان من السنسنة المشقوقة.

1. **السنسنة المشقوقة الخفيّة** occulta هو عيب في الأقواس الفقرية التـــي تُغطّى بالجلد، ولا تصيب عادة النسيج العصبـــي المستبطن (الشكل 15.19آ) وتحدث في الناحية القطنية العجزية من الفقرة القطنية الرابعة إلى الفقرة العجزية الأولى وعادةً ما يتسمُّ برقعة من الشعر المغطّي للنّاحية المصابة. يصيب هذا العيب، الذي ينجم عن نقص اندماج الأقواس الفقرية، حوالي 10% من الناس الأسوياء.

2. **السنسنة المشقوقة الكيسية** Spina bifida cystica هو عيب وخيم يبرز فيه النسيج

العصبـــي و/ أو السحايا من خلال عيب في الأقواس الفقرية والجلد لتشكّل كيساً (الشكل 15.19) ويتوضّع معظمها في الناحية القطنية العجزية وتؤدي إلى نقائص deficits عصبيّة، ولكنّها لا تتصاحب عادة بتخلّف عقلي. تبرز في بعض الحالات السَّحايا فقط مملوءةً بالسائل عبر العيب (السنسنة المشقوقة مع قيلة سحائية meningocele) (الشكل 15.19ب) يوجد نسيج عصبـــي ضمن الكيس في حالات أخرى (سنسنة مشقوقة مع **قيلة نخاعية سحائية meningomyelocele**) (الشكلان 15.19ج و16.19آ). لا ترتفع أحياناً الطيّات العصبية، بل تبقى ككُتلة مُسطَّحة من نسيج عصبـــي (سنسنة مشقوقة مع انشقاق النخاع myeloschisis أو **انشقاق العمود الفقري rachischisis** (الخلقي). (الشكلان 15.19د وهــ و16.19ب). يتنامى **مَوَه الرأس Hydrocephaly** في الحقيقة في كل حالات السنسنة المشقوقة الكيسية لأنّ الحبل النخاعي يكون مثبّتاً إلى العمود الفقري. عندما يتطاول العمود الفقري، يسحب التثبيتُ المخيخَ عبر الثقبة العظمى foramen magnum، مانعاً بذلك جريان السائل النّخاعي.

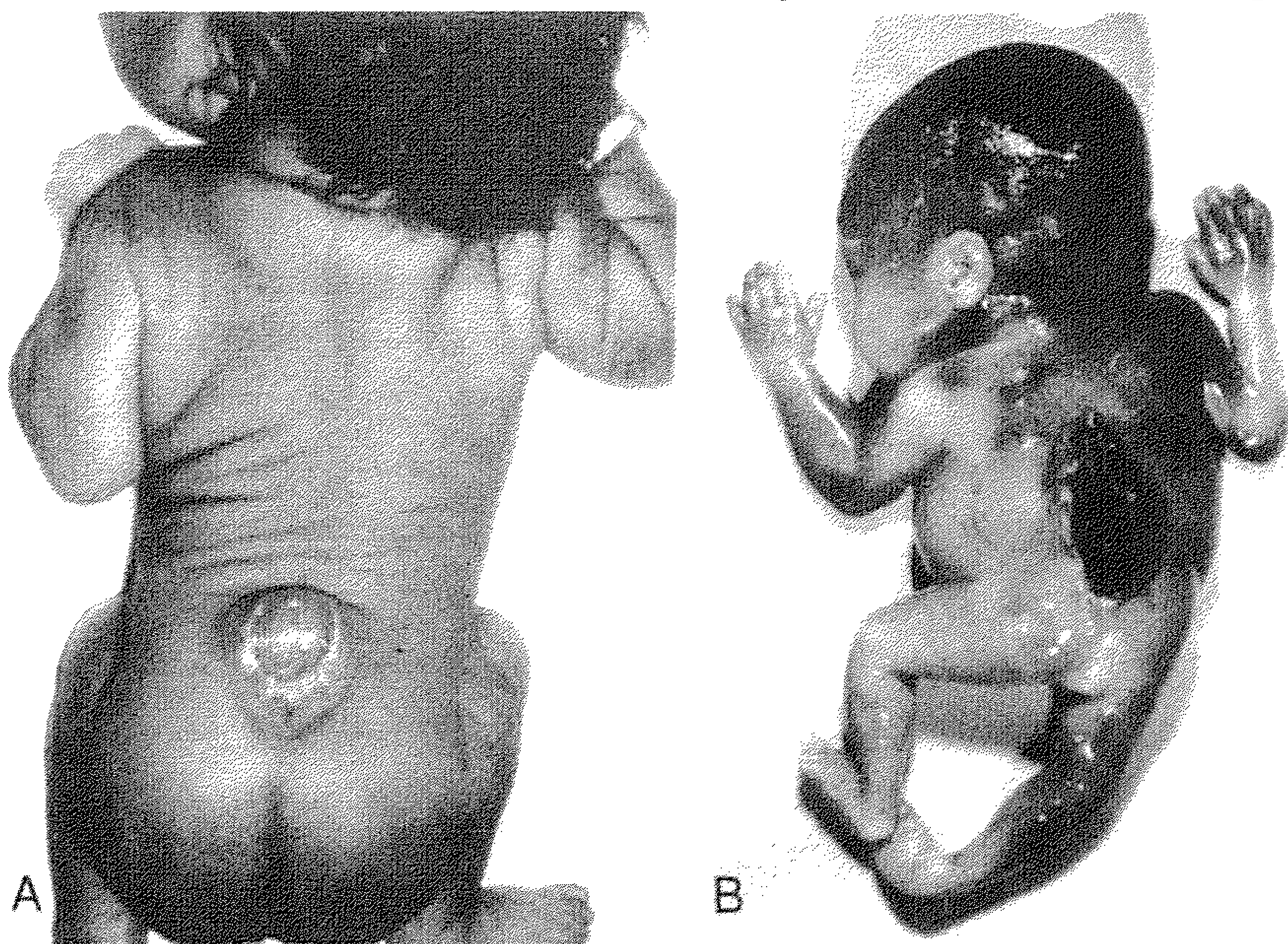


الشكل 15.19: الأنماط المختلفة للسنسنة المشقوقة.

يمكن تشخيص السنسنة المشقوقة الكيسية قبل الولادة بفائق الصوت وبتحديد مستويات ألفا – فيتوبروتين (AFP) في مصل الأم والسائل السّلوي. يمكن رؤية الفقرة في الأسبوع 12

من الحمل ويمكن كذلك كشف عيوب انغلاق الأقواس الفقرية. وهناك علاج جديد لهذا العيب هو إجراء جراحة في الرحم في الأسبوع 28 تقريباً من الحمل. يستخرج الجنين بعملية قيصرية، ويُصلّح العيب، ومن ثمّ يعاد الجنين إلى موضعه في الرّحم. وتشير النتائج الأولية إلى أنّ هذا الإجراء يُنقصُ معدّل حدوث مَوَه الرأس ويُحسِّن التحكّم بالمثانة والأمعاء ويزيد النماء الحركي للأطراف السُفلية.

إنَّ فرط الحرارة، وحمض الفالبرويك valproic acid، وفرط الفيتامين A تؤدي جميعها لحدوث عيوب في الأنبوب العصبي، وكذلك يحدثه عدد كبير من الماسخات **teratogens** الأخرى. والأصل أنَّ حدوث معظم عيوب الأنبوب العصبي NTDs متعدّد الأسباب ويزداد احتمال إصابة الطفل بمثل هذه العيوب بوضوح إذا ما ولد أحد الذريّة مصاباً بهذا العيب. وهناك دليل حديث يُثبت أنَّ **حمض الفوليك (الفولات)** ينقص معدّل الإصابة بعيوب الأنبوب العصبي NTDs بمقدار 70% إذا ما أُعطي 400 ميكرو غرام يومياً قبل الحمل بشهرين والاستمرار خلال فترة الحمل.



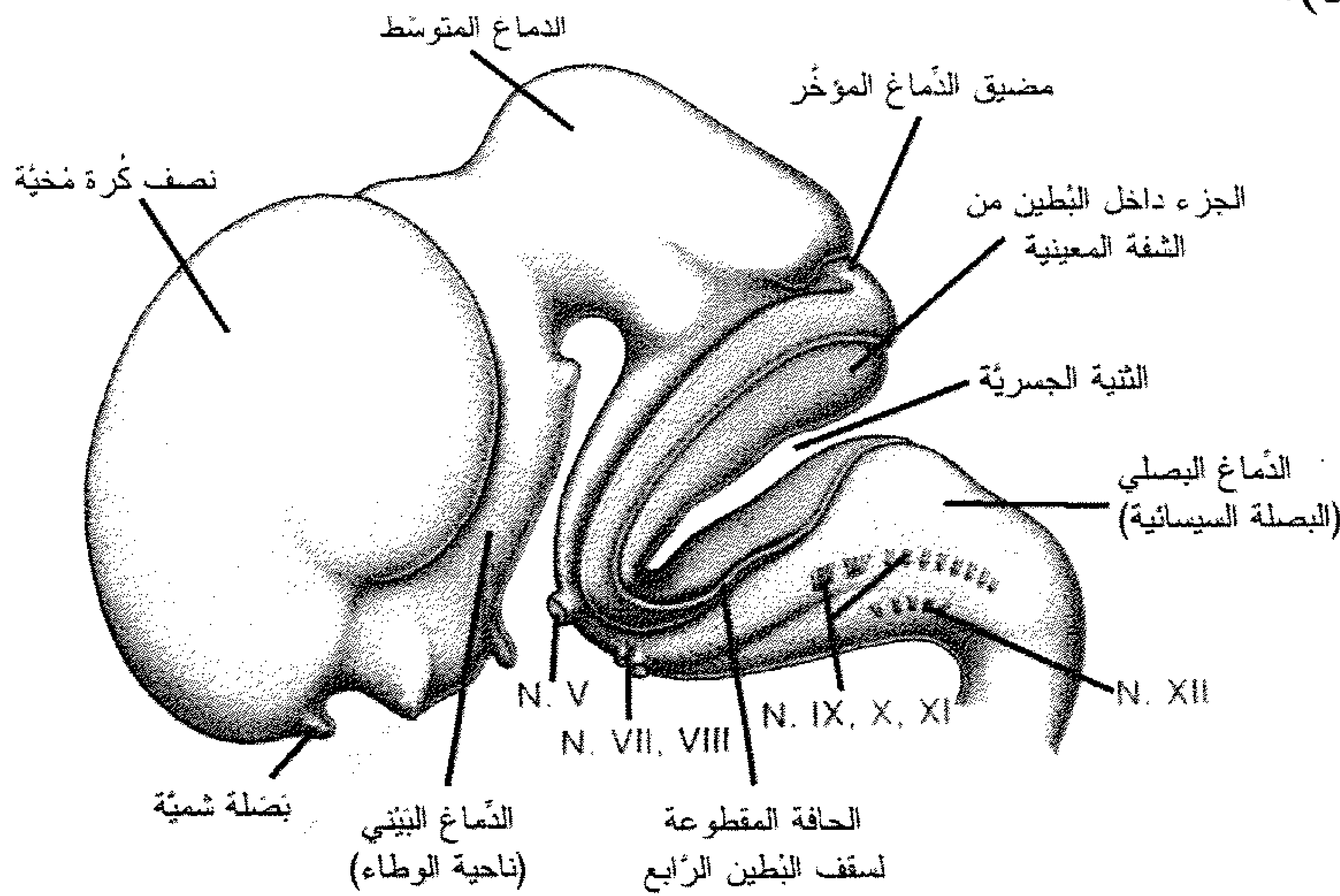
الشكل 16.19: النّاحية القطنية العجزية لمصابين بعيوب الأنبوب العصبي. آ. مصاب بقيلة سحائية نخاعية. **ب**. مصاب بعيب وخيم فشلت فيه الطيّات العصبيّة بالارتفاع على طول النّاحيتين الصدرية السُّفلية والقطنية العجزية، مما أدّى لانشقاق العمود الفقري الخِلْقي.

الدّماغ Brain

توجد **الصّفيحتان القاعدية والجناحيّة alar**، المُمثلتان للباحتين areas المحرّكة والحسيّة، على التوالي، على جانبـــي الخطّ المتوسّط في الدّماغ المؤخّر والدّماغ المتوسّط. تتنامى في الدّماغ المقدّم الصفائح الجناحية وتشتد، بينما تتقهقر الصّفائح القاعديّة.

الدّماغ المؤخّر RHOMBENCEPHALON: HINDBRAIN

يتألف الدّماغ المؤخّر من **الدّماغ البصلي** وهو الأقرب للناحية الذنبية بين الحويصلات الدماغية، و**الدّماغ التالي** الّذي يمتد من الثنية الجسريّة إلى برزخ الدّماغ المؤخّر (الشكلان 5.19 و17.19).

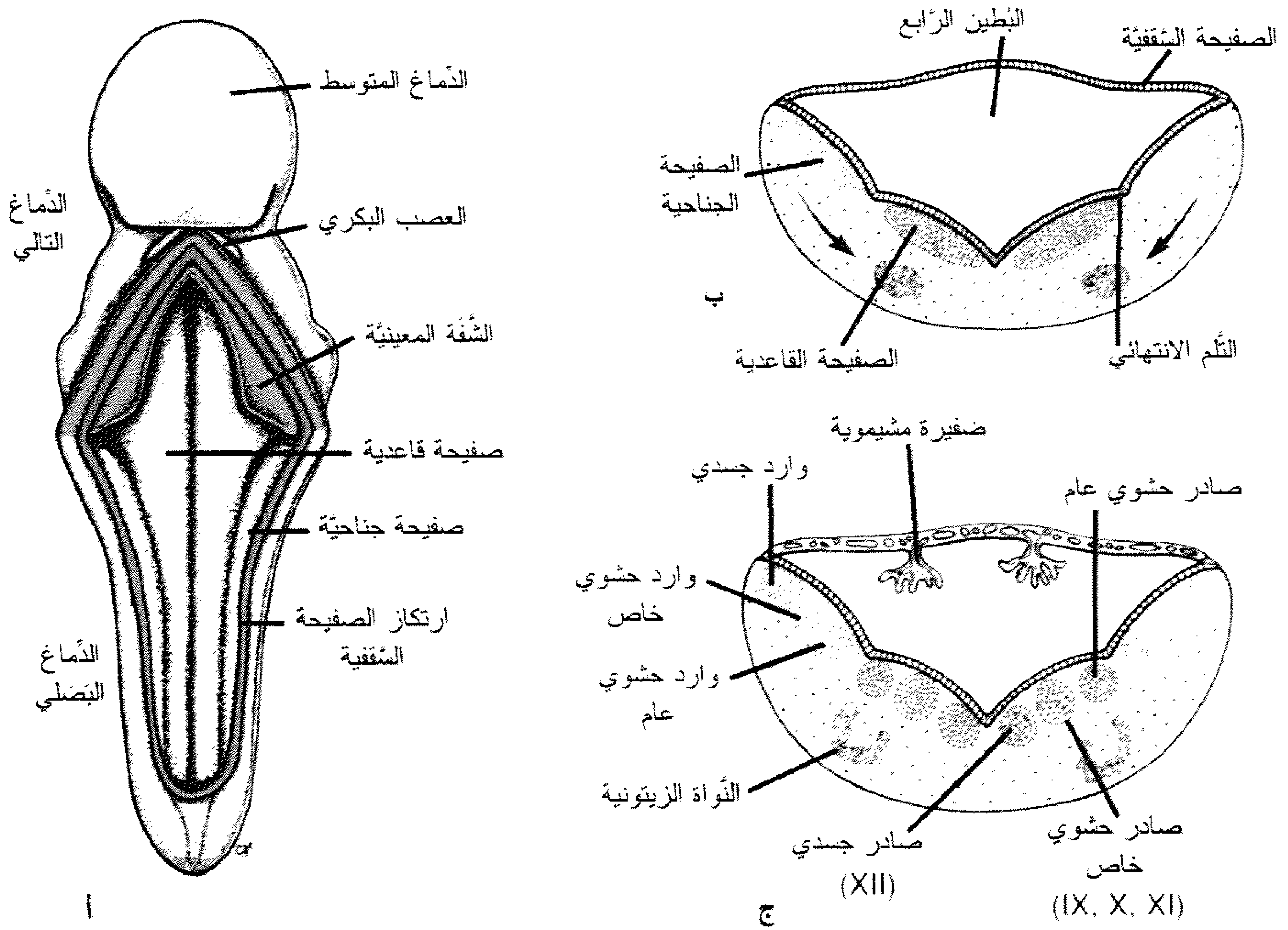


الشكل 17.19: منظر جانبـــي للحويصلات الدماغية عند جنين 8 أسابيع (الطّول التّاجي المقعدي crown-rump 27 مم تقريباً). الصّفيحة السّقفية للدماغ المؤخّر وقد استؤصلت لإظهار الجزء داخل البطين من الشّفة المعينيّة **rhombic lip**. لاحظ منشأ الأعصاب القحفية.

الدّماغ البَصلي Myelencephalon

الدّماغ البَصلي هو حويصل دماغي يعطي المنشأ **للبصلة السيسائيّة medulla oblongata**. وهي تختلف عن النخاع بأنّ جدرالها الجانبية مشنّفة everted (مقلوبة للخارج) (الشكل 18.19ب وج). يفصل بين الصّفيحتين الجناحية والقاعديّة التّلمُ المحدّدُ sulcus

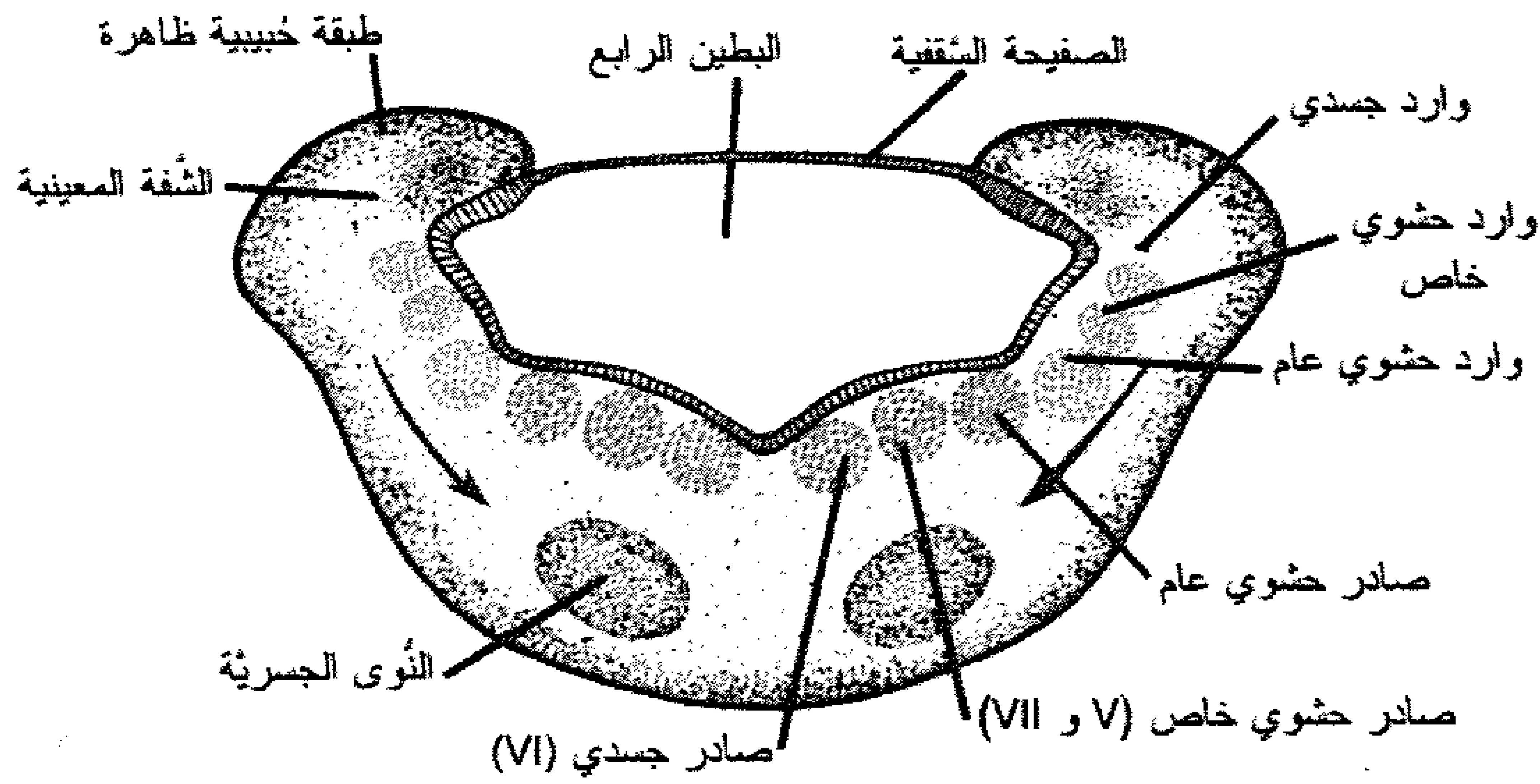
limitans الذي يمكن تمييزه بوضوح. تحتوي الصفيحة القاعدية، وعلى نحوٍ مشابه للنخاع، نويّاتٍ حركية. تقسم هذه النوى إلى ثلاث مجموعات وهي: (آ) المجموعة **الصادرة الجسديّة الإنسية medical somatic efferent**. (ب) المجموعة **الصادرة الحشوية الخاصّة المتوسّطة** و(ج) المجموعة **الصادرة الحشوية العامة الوحشية lateral**.



الشكل 18.19: آ. منظر ظهراني لأرضية البطين الرابع عند جنين 6 أسابيع بعد استئصال الصّفيحة السقفية. لاحظ الصّفيحتين الجناحية والقاعدية في الدّماغ البَصلي. الشّفة المعينيّة مرئية في الدّماغ التّالي. **ب** وج. وضع الصّفيحتين القاعدية والجناحية من الدّماغ البصلي وتمايزها في مراحل مختلفة من النماء. لاحظ تَشَكُّل المجموعات النّوويّة في الصّفيحتين القاعدية والجناحية. *الأسهم*: المسلك المتّبع من قبل خلايا الصّفيحة الجناحية إلى المعقّد النووي الزيتوني olivary nuclear complex. الضّفيرة المشيمويّة التي تنتج السّائل النّخاعي.

تحتوي المجموعة الأولى عصبونات محرّكة motor neurons تشكّل **الاستمرار الرّأسي لخلايا القرن الأمامي**. ولما كانت هذه المجموعة الصّادرة الجسديّة تستمر باتجاه منقاري rostrally باتجاه الدّماغ المتوسّط، لذلك تُدعى **العمود المحرّك الصّادر الجسدي somatic**

efferent motor column. يتضمَّن هذا العمود في الدّماغ البصلي، عصبونات **العصب تحت اللّسان hypoglossal nerve** الّذي يعصّب عَضل اللّسان. يحتوي العمود في الدّماغ التالي metencephalon والدّماغ المتوسّط، mesencephalon على عصبونات الأعصاب التالية: **المبعّد abducens** (الشكل 19.19) **والبَكري trochlear والأعصاب المحرّكة للعين oculomotor nerves** (انظر الشكل 23.19) على التوالي. تُعصّب هذه الأعصاب عضلات العين.



الشكل 19.19: مقطع مستعرض عبر الجزء الذّنبـي من الدّماغ التّالي. لاحظ تمايز الباحات areas النّووية الحسية والحركية المختلفة في الصّفيحتين القاعدية والجناحية، على التوالي، وموضع الشفاه المعينيّة rhombic lips التـي تبرز جزئياً ضمن لمعة البطين الرابع وجزئياً فوق ارتكاز الصّفيحة السّقفيّة. الأسهم، هي اتجاه هجرة النّوى الجسرية pontine nuclei.

تمتد المجموعة **الصّادرة الحشوية الخاصّة** إلى ضمن الدّماغ المتوسّط، مُشَكّلة **العمود المحرّك الصّادر الحشوي الخاص**. تُعصّب عَصَبوناهّا المحرّكة **العضلات المخطّطَة** للأقواس البلعومية. يتمثل العمود في الدّماغ البصلي بعصبونات الأعصاب التالية: **الإضافي والمبهم واللساني البلعومي**.

تحتوي المجموعة **الصّادرة الحشوية العامة general visceral efferent group** على عَصَبونات محرّكة **تعصّب العضل اللاإرادي involuntary musculature** للجهاز التنفسي، والجهاز المعوي والقلب.

وتحتوي الصفيحة الجناحية ثلاث مجموعات من **النوى الحسيّة التبادلية sensory relay nuclei** (انظر الشكل 18.19ج).تستقبل الأكثرُ وحشيةً بين هذه النوى وهي المجموعة **الواردة (الحسيّة) الجسديّة somatic afferent (sensory) group** التـــي تستقبل الدّفعات من الأذن وسطح الرّأس عن طريق **العصبين الدهليزي القوقعي vestibulocochlear والثلاثي التّوائم trigeminal**. أما الوسطى بينها، وهي المجموعة **الواردة الحشوية الخاصّة special visceral afferent** فهي التـــي تستقبل الدّفعات من البراعم الذّوقية في اللّسان ومن الحنك، والبلعوم الفموي والفَلكَة epiglottis (لسان المزمار). تستقبل المجموعة الإنسية منها، أو المجموعة **الواردة الحشوية العامّة** المعلومات الداخليّة الاستقبال interoceptive من الجهاز الهضمي والقلب.

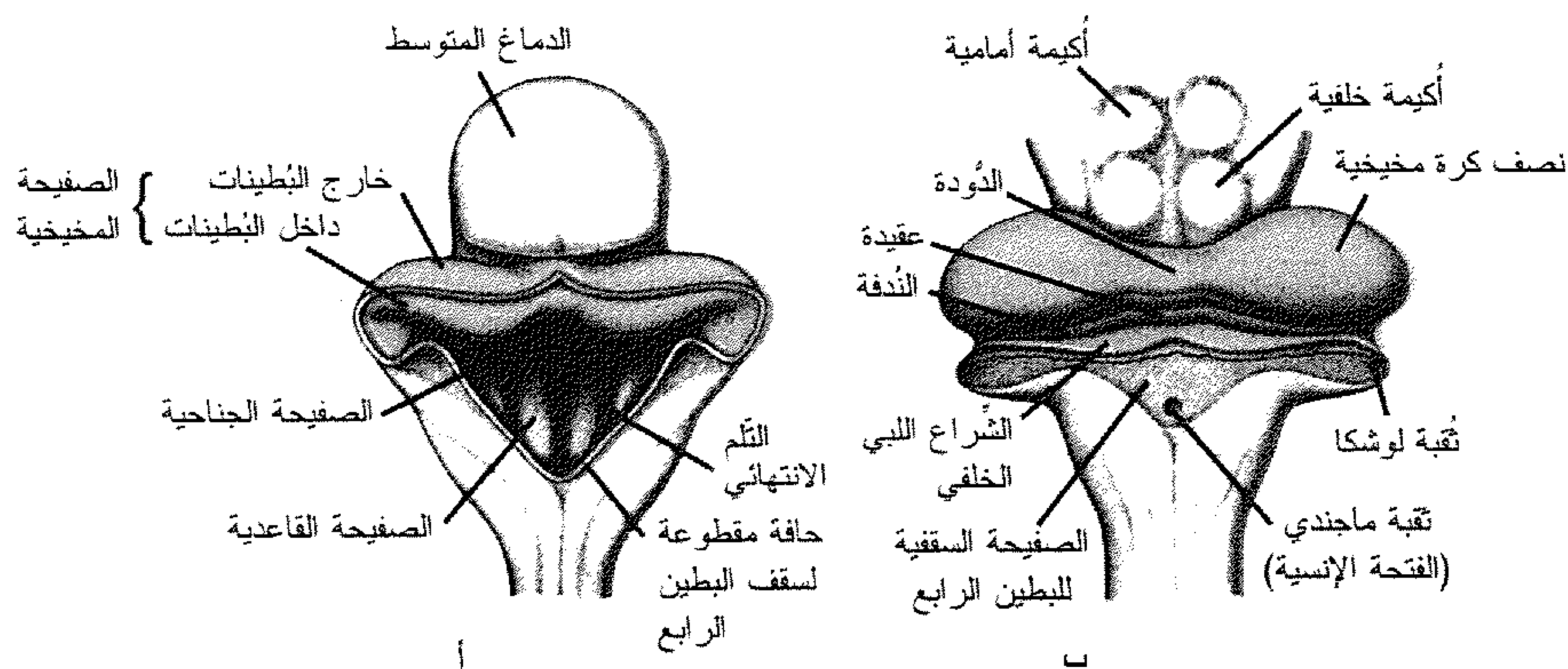
تتألّف الصَّفيحة السّقفية للدّماغ البصلي من طبقة مفردة من الخلايا البطانية العصبيّة ependymal cells المُغَطّاة باللُّحمة المتوسّطة الوعائية، أي **الأمّ الحنون pia mater** (الشكلان 5.19 و18.19ب) وتُدعى الاثنتان مجتمعتان **النّسيجة المشيميّة tela choroidea**. ويبرز بسبب التكاثر النشيط للّحمة المتوسّطة الوعائية، عدد من الانغمادات الكيسيّة الشكل ضمن الجوف البطينـــي المستبطن underlying ventricular cavity (الشكلان 18.19ج و20.19د). تُشكّل هذه الانغمادات الشبيهة باللُّمَّة tuftlike **الضفيرة المشيموِيَّة choroid plexus** التـــي تنتج السَّائل النخاعي.

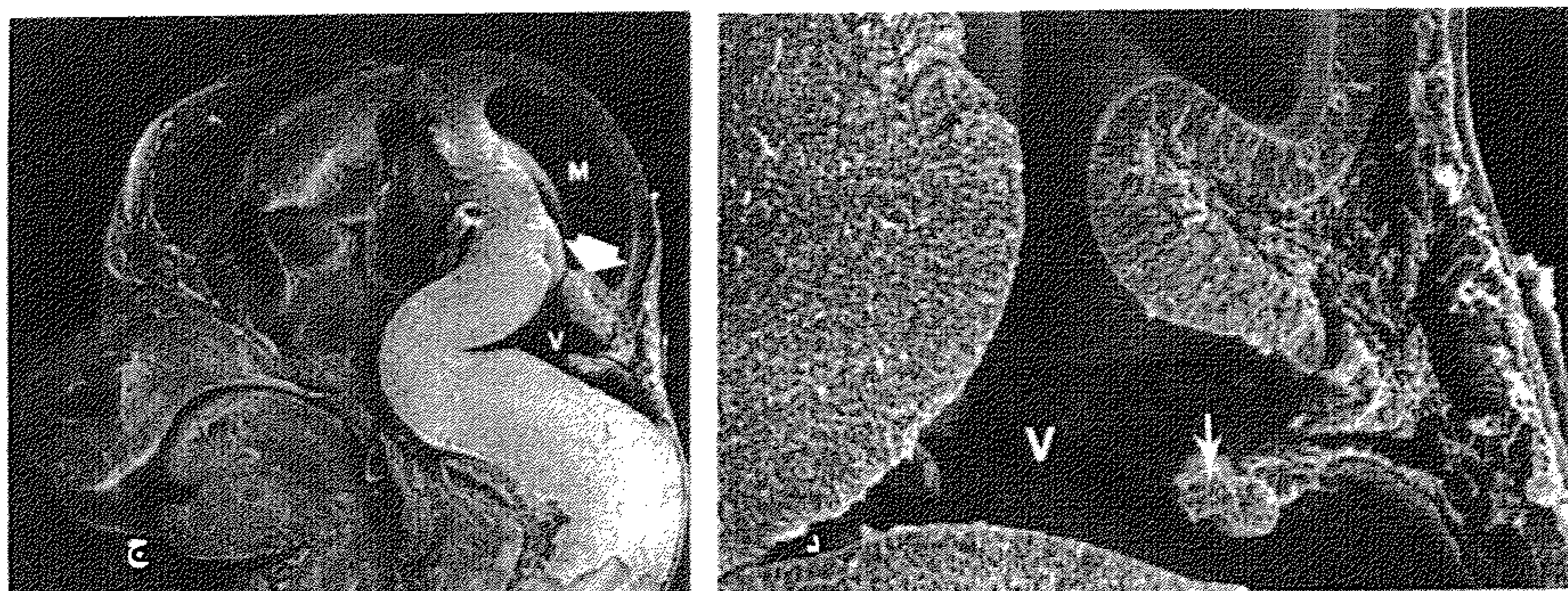
الدّماغ المتوسّط Metencephalon

يتميّز الدماغ المتوسّط مثل الدّماغ البَصَلي، بالصفيحتين القاعدية والجناحية (الشكل 19.19) ويتشكّل مركّبان جديدان هما: (آ) **المخيخ cerebellum** مركز تنسيق الوضعة والحركة (الشكل 20.19). (ب) **الجسر** مسلك الألياف العصبية بين النخاع والقشرة المخيخية والقشرة المخيّة.

تحتوي كلُّ صفيحة قاعدية من الدماغ المتوسط (الشكل 19.19) على ثلاث مجموعات من العصبونات المحركة هي: (آ) المجموعة **الصّادرة الجسدية الإنسية**، التـــي تُعطي المنشأ لنوى **العصب المُبَعّد abducens**، (ب) المجموعة **الصّادرة الحشوية الخاصّة**، التـــي تحتوي

نوى العصبين **ثلاثي التوائم والوجهي**، اللّذين يُعصّبان عضلات القوسين البلعوميين الأوّل والثاني. (ج) المجموعة **الصادرة الحشوية العامّة**، التـــي تُعصّب محاويرها axons الغددَ تحت الفك السفلي وتحت اللّسان.





الشكل 20.19: آ. منظر ظهرانـــي للدّماغ المتوسّط والدّماغ المؤخّر rhomencephalon عند جنين 8 أسابيع. سقف البطين الرّابع وقد استؤصل ليسمح برؤية أرضيته. **ب**. منظر مشابه عند جنين 4 شهور لاحظ الشق المشيموي والفتحتين الإنسية والوحشية في سقف البطين الرّابع ج. صورة مجهرية الكترونية تفريسيّة لجنين فأر في مرحلة أكبر قليلاً من تلك في آ تظهر المنشم المخيخي**cerebellar primordium** (*السّهم*) ممتداً إلى ضمن البطين الرّابع (*V*) *M* الدّماغ المتوسّط. **د**. تكبير عالٍ للناحية المخيخية في ج. الضّفيرة المشيمويّة (*السّهم*) في سقف البطين الرّابع (*V*).

تتمدّد الطبقة الهامشية من الصّفائح القاعديّة للدماغ التالي بحيث تصبح جسراً لأجل مرور الألياف العصبية الواصلة بين القشرة المخيّة والقشرة المخيخية مع النخاع. وبذلك يعرف هذا الجزء من الدّماغ التّالي باسم **الجسر Pons**. يحتوي الجسر إضافة للألياف العصبية، على

النُويّات الجسريّة، التـــي تنشأ في الصفيحات الجناحية للدّماغ التّالي والدّماغ البصلي (الأسهم، الشكل 19.19).

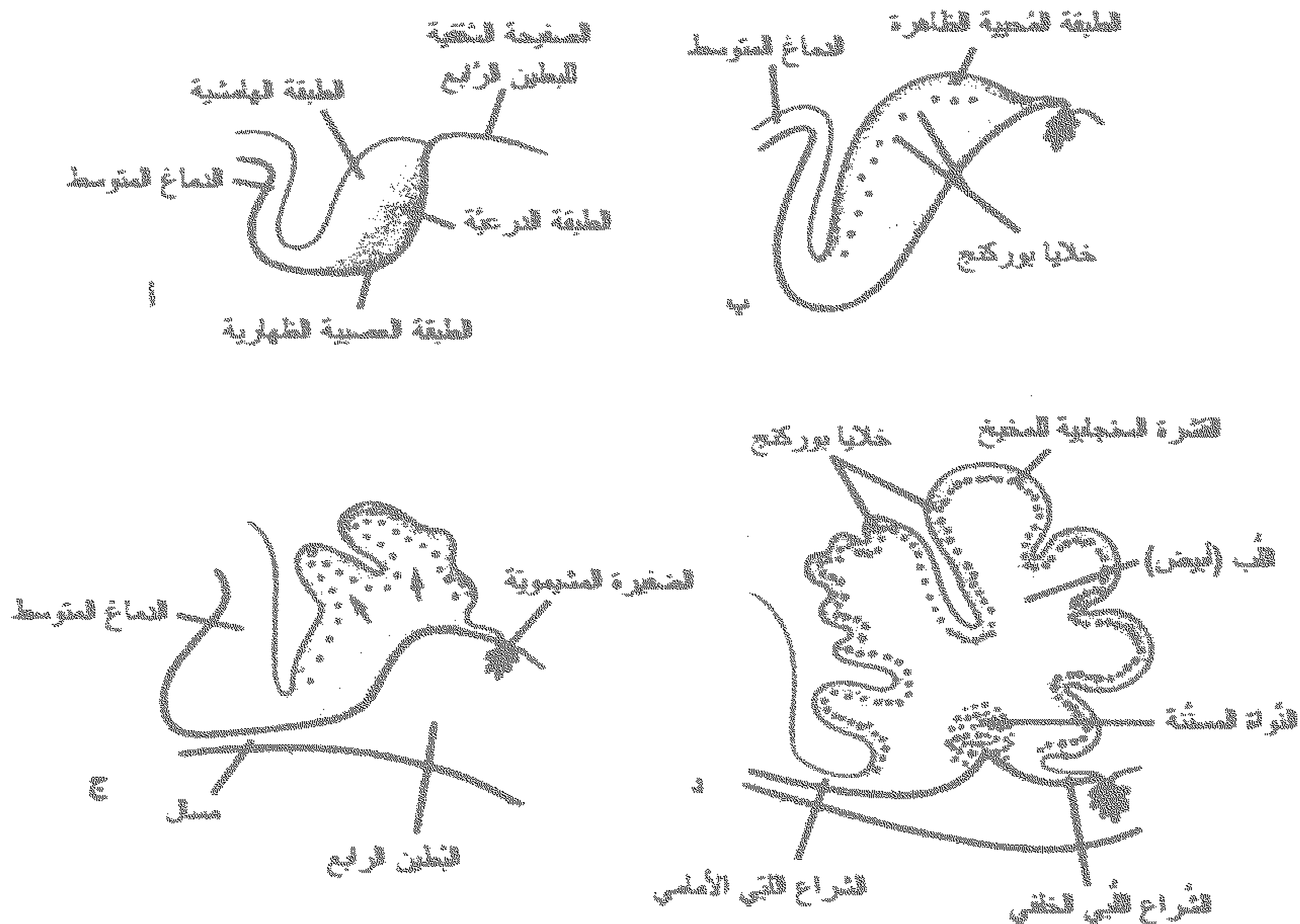
تحتوي الصفائح الجناحية للدّماغ التّالي ثلاث مجموعات من النوى الحسيّة هي: (آ) مجموعة **صادرة جسديّة وحشية**، تحتوي عصبونات **العصب الثلاثي التّوائم** وجزءاً صغيراً من **المعقّد الدهليزي القوقعي vestibulocochlear complex** (ب) مجموعة **واردة حشوية خاصّة** و(ج) مجموعة **واردة حشوية عامّة** (الشكل 19.19).

المخيخ Cerebellum

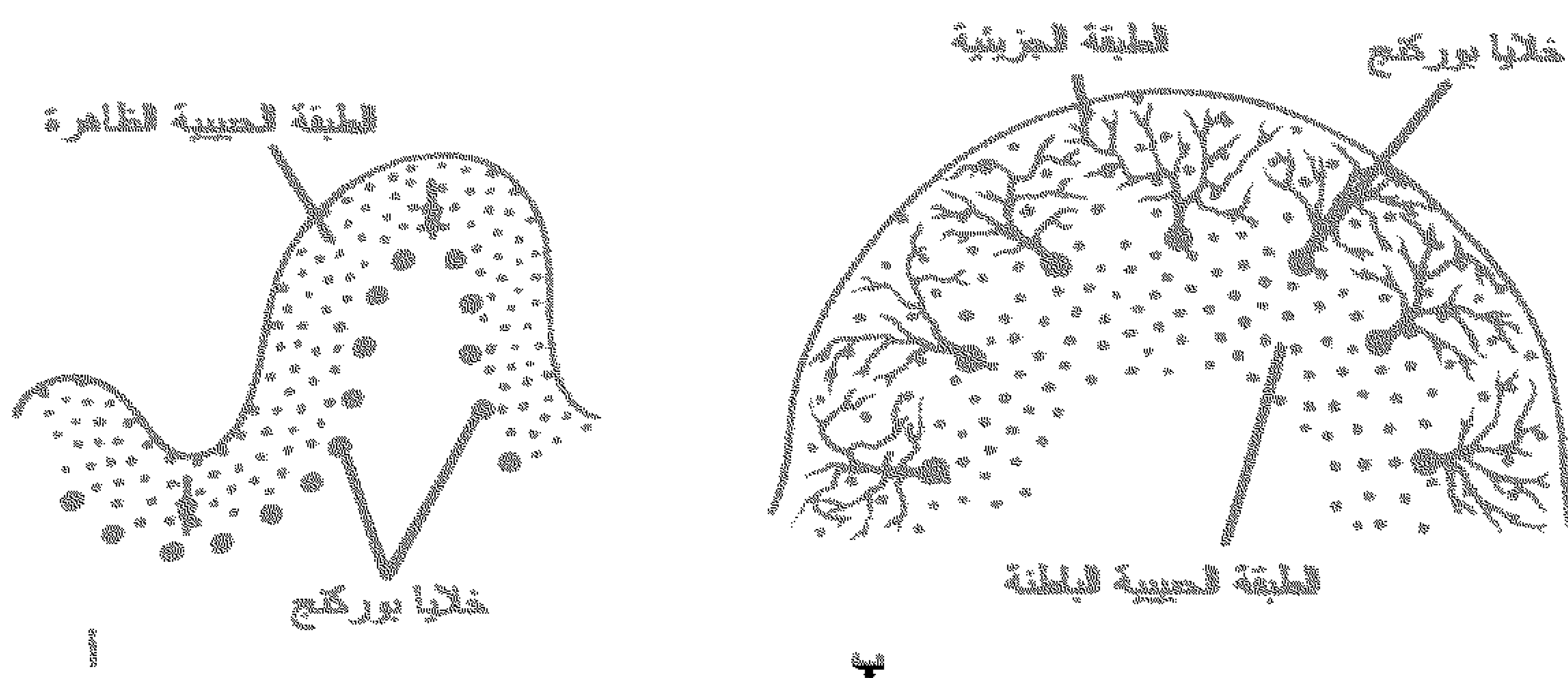
تنحنـــي الأجزاء الظهرانية الوحشية من الصفائح الجناحية باتجاه الإنسي medially وتشكّل **الشفتين المعينتين** (الشكل 18.19). تنفصل في الجزء الذنبـــي من الدّماغ التالي الشّفتان المعينيتان عن بعضهما بدرجة واسعة، لكنهما تتقاربان الواحدة إلى الأخرى أسفل الدّماغ المتوسط مباشرة عند الخط المتوسّط (الشكل 20.19). تنضغط الشّفتان المعينيّتان باتجاه رأسي ذنبـــي نتيجة لزيادة تعمّق الثّنية الجسرية، وتَشُكّلان **الصفيحة المخيخية** (الشكل 20.19) تبدي هذه الصفيحة عند الجنين بعمر 12 أسبوعاً جزءاً وسطانياً صغيراً، هو **الدودة vermis**، وجزئين جانبين هما نصفا الكرة، وسرعان ما يفصل شقّ مستعرض العُقيدة nodule عن الدودة، و**النّدفة flocculus** الجانبية عن نصفي الكرة (الشكل 20.19ب). إنّ هذا **الفص النّدفي العقيدي flocculonodular lobe** من ناحية التطور السلاليphylogenetically هو الجزء الأكثر بدائية في المخيخ.

تتألف **الصفيحة المخيخية** في البدء من الطبقة العصبية الظهارية، والطبقة الرّدائيّة mantle والطبقة الهامشيّة marginal (الشكل 21.19آ) وخلال التطوّر والنّماء، يهاجر عدد من الخلايا المشكّلة في الظّهارة العصبية إلى سطح المخيخ لتشكّل **الطبقة الحبيبية الظاهرة external granular layer**. تستبقي خلايا هذه الطبقة قدرهًا على الانقسام وتشكّل منطقة تكاثريّة على سطح المخيخ (الشكل 21.19ب وج).

تعطي الطبقةُ الحبيبيّة الظاهرةُ في الشهر السادس من النّماء المنشأَ لمختلف الأنماط الخلوية. تهاجر هذه الخلايا باتجاه خلايا بوركنج Purkinje المتمايزة (الشكل 22.19)، وتُعـــطي المنشأ

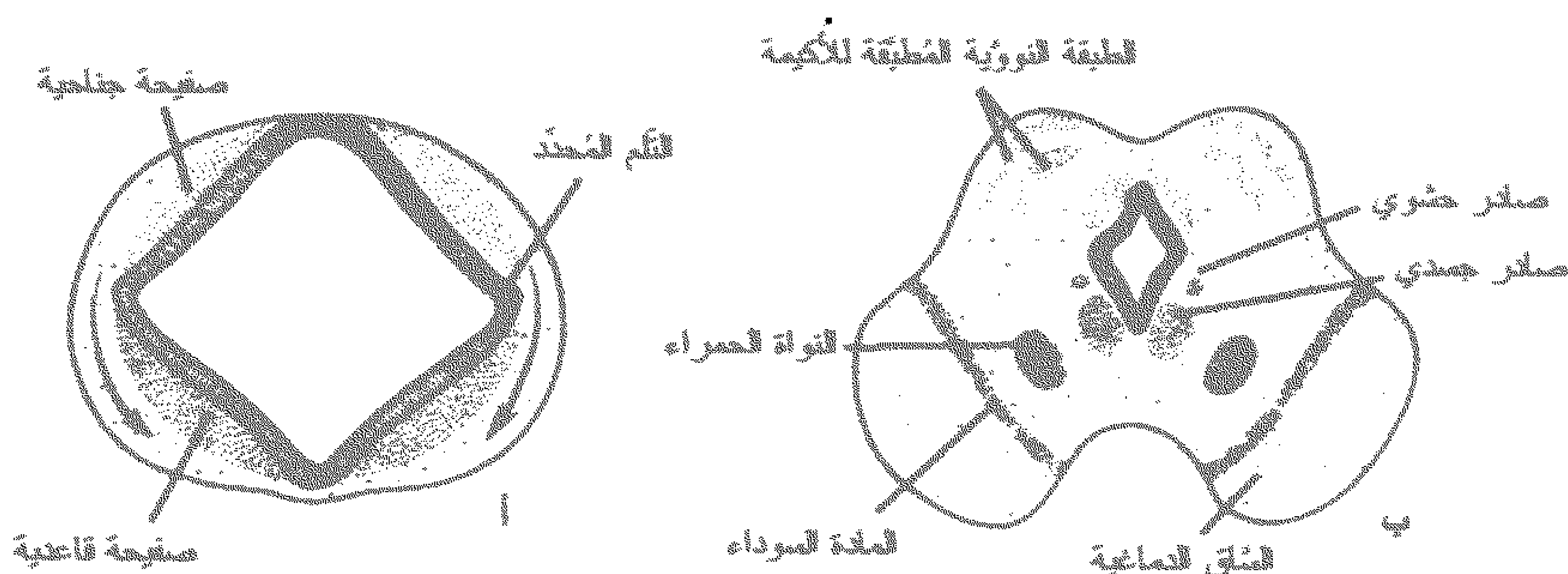


الشكل 21.19: مقاطع سهمية sagittal عبر سطح الدّماغ التّالي يُظهِرُ نماء المخيخ. آ. 8 أسابيع (تقريباً 30 مم). **ب**. 12 أسبوعا (70 مم). **ج**. 13 أسبوعاً. **د**. 15 أسبوعاً. لاحظ تشكّل الطبقة الحبيبّية الظاهرة على سطح الصّفيحة المخيخيّة (**ب** و**ج**). خلال المراحل المتأخّرة تهاجر خلايا الطبقة الحبيبية الظاهرة باتجاه الدّاخل لتختلط مع خلايا بوركنج **Purkinge** وتشكّل القشرة النّهائية للمخيخ. النّواة المسنّنة هي إحدى النّوى المخيخية العميقة، لاحظ الشّراعين **velum** الأمامي والخلفي.



الشّكل 22.19: مراحل نماء القشرة المخيخيّة. آ. تشكّل الطبقة الحبيبيّة الظاهرة على سطح المخيخ طبقة تكاثريّة تنشأ منها الخلايا الحبيبيّة. وهي تهاجر باتجاه الدّاخل من السّطح (الأسهم). تشتق الخلايا الشبيهة بالسّلة والخلايا النجميّة من الخلايا التكاثريّة في المادّة البيضاء المخيخيّة. **ب**. القشرة المخيخية بعد الولادة. تظهر خلايا بوركنج المتمايزة، والطبقة الجزيئية **molecular layer** على السّطح، والطبقة الحبيبيّة الباطنة تحت خلايا بوركنج.

للخلايا الحبيبيّة granule cells. أما الخلايا الشبيهة **بالسّلّة Basket** و**الخلايا النجميّة stellate** فتنتجها الخلايا التكاثريّة في المادة البيضاء المخيخية. إنّ قشرة المخيخ، المؤلّفة من خلايا بوركنج. وعصبونات غولجي Golgi II وعصبونات تنتجها الطّبقة الحبيبيّة الظاهرة، تصل إلى حجمها النّهائي بعد الولادة (الشكل 22.19ب).أما النُّوى المخيخية العميقة، مثل **النّواة المسنّنة dendate nucleus**، فتصل إلى موضعها النهائي قبل الولادة (الشكل 21.19د).



الشكل 23.19: آ و**ب**. وضع الصفائح الجناحية والقاعدية وتمايزها في الدماغ المتوسط في المراحل المختلفة من النماء. يشير السهم في آ إلى المسلك الذي تتبعه الخلايا في الصفيحة الجناحية لتشكل النواة الحمراء والمادة السوداء. لاحظ النويات المحركة المختلفة في الصفيحة القاعدية

الدّماغ المتوسّط MESENCEPHALON: MIDBRAIN

تحتوي كلّ صفيحة قاعديّة في الدّماغ المتوسّط (الشكل 23.19) على مجموعتين من النّوى المحرّكة هما: (آ) مجموعة **صادرة جسدية إنسية**، تمثّلها **الأعصاب المحرّكة للعين oculomotor والقوقعية trochlear**، التـــي تُعصِّب عضل العين و(ب) مجموعة **صادرة حشوية عامّة** صغيرة, تمثّلها **نواة إدينغر – فيستفال Edinger-Westphal**، التـــي تُعصّب **العضلة المصرّة للحدقة sphincter papillary muscle** (الشكل 23.19ب). تكبُرُ الطبقة الهامشيّة من كل صفيحة قاعديّة وتشكّل **السّاق الدماغيّة crus cerebri**. تعمل هذه السيقان كمسالك للألياف العصبية النازلة من القشرة المخيّة إلى المراكز السفلية في الجسر والنّخاع. تظهر في البدء الصفائحُ الجناحيةُ من الدماغ المتوسّط كارتفاعين طولانيين يفصل بينهما انخفاض ضَحْل

على الخطْ المتوسّط (الشكل23.19). مع تقدّم النّماء، يقسم تلمٌ مستعرضٌ كل ارتفاع إلى أُكيمةٍ **colliculus أمامية** (علويّة) **وخلفيّة** (سفلية) (الشكل 23.19ب). تعمل الأكيمات colliculi الخلفية كمحطّات تبديل synaptic تشابكيّة للمنعكسات السّمعيّة، وتعمل الأكيمات الأمامية كمراكز ترابطية correlation ومنعكسيّة reflex للدفعات البصريّة visual impulses. تتشكّل الأُكيمات بوساطة موجات من الأرومات العصبية neuroblasts المهاجرة إلى ضمن المنطقة الهامشيّة المتراكبة. وهنا تنتظم في طبقات (الشكل 23.19ب).

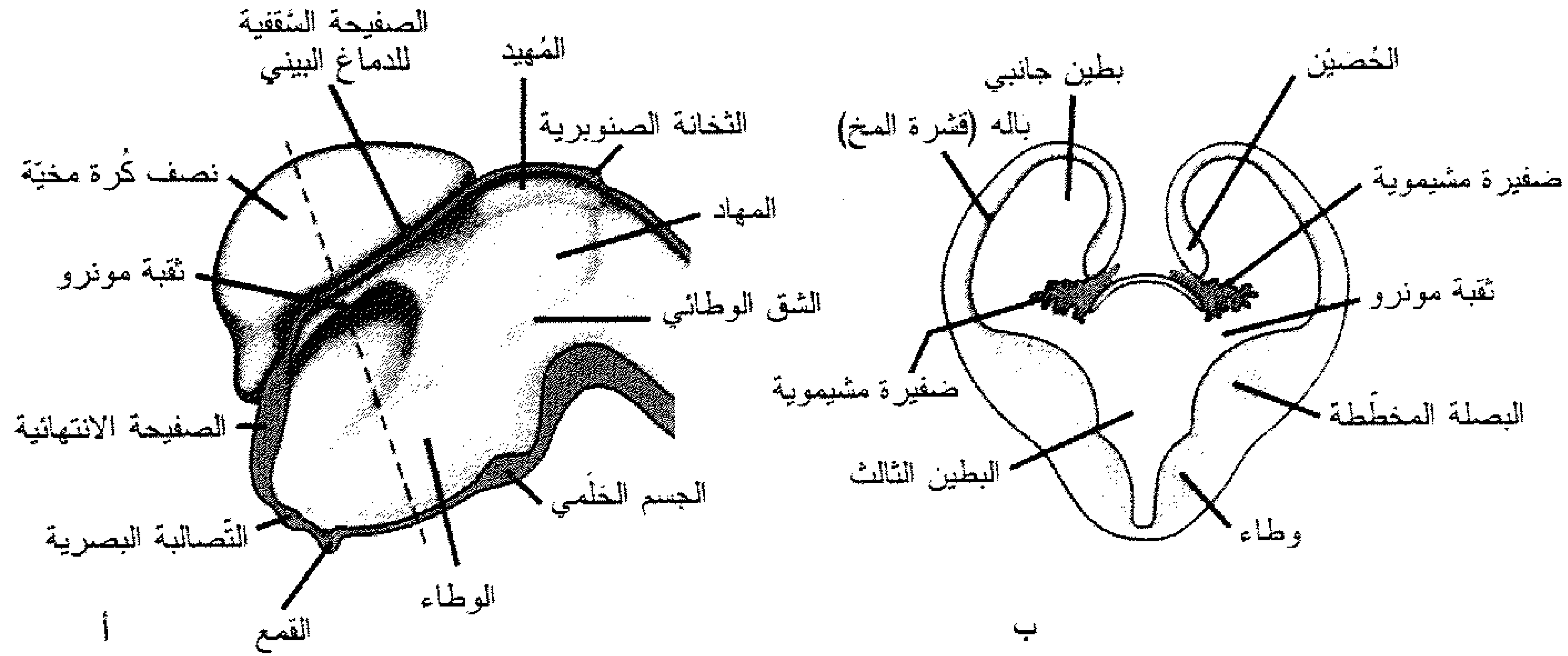
الدّماغ المقدّم PROSENCEPHALON: FOREBRAIN

يتألّف **الدّماغ المقدّم من الدّماغ الانتهائي telencephalon**، الذي يشكل نصفي الكرة المخيخية، **والدّماغ البينـــي diencephalon**، الّذي يشكّل القديح البصري والسُّويقة البصرية، والنّخاميّة pituitary، والمهاد thalamus، والوطاء hypothalamus، والجسم الصنوبري epiphysis.

الدّماغ البينـــي Diencephalon

الصفيحة السقفيّة والجسم الصنوبري Roof plate and Epiphysis إنَّ الدّماغ البينـــي، الّذي يتنامى من الجزء المتوسّط من الدّماغ المقدّم (الشكلان 5.19 و17.19)، يعتقد بأنّه يتألف من صفيحة سقفيّة وصفيحتين جناحيتين، ولكن تنقصه الأرضية والصّفائح القاعديّة (والغريب أنّ *القنفذ الصوتـــي* SHH، وَاصِمَة الخطّ المتوسّط البطنانـــي يعبّر عنه في أرضية الدّماغ البيني، ممّا يشير إلى وجود صّفيحة قاعيّة floor plate). تتألّف الصّفيحة السقفيّة للدّماغ البينـــي من طبقة مفردة من خلايا البطانة العصبية ependymal المغطّاة باللّحمة المتوسطة الوعائية. تعطي هذه الطبقات معاً المنشأ **للضفيرة المشيمويّة choroid plexus** للبطين الثالث (انظر الشكل 30.19). يتنامى الجزء الأقرب للذنب من الصّفيحة السّقفيّة إلى **الجسم الصنوبري epiphysis or pineal body**. يظهر هذا الجسم في البداية على شكل ثخانة ظهاريّة على الخطّ المتوسّط، لكنّه يبدأ مع الأسبوع السّابع بالاندلاق evaginate (الشكلان 24.19 و25.19) ويصبح في النهاية عضواً صلباً على سطح الدّماغ المتوسّط (انظر الشكل 30.19) الّذي يعمل كقناة channel، يؤثر الضوء والظلام عبرها على النُّظم

الصمّاوي endocrine والسلوكي. كثيراً ما يترسّب الكالسيوم في الجسم الصنوبري عند البالغ وبذلك يفيد كواسم على الصورة الشعاعية للجمجمة.

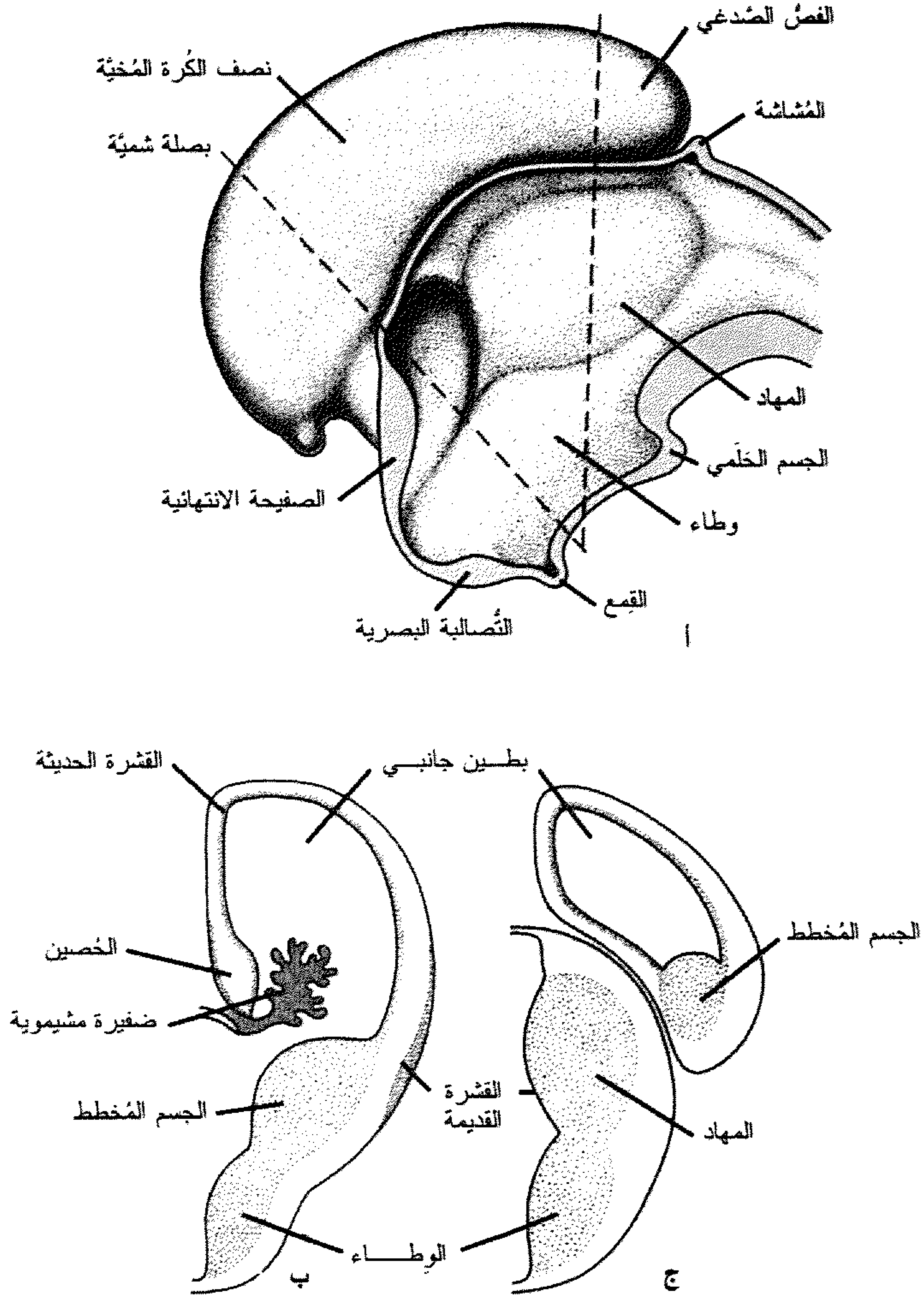


الشكل 24.19: آ. السّطح الإنسي للنصف الأيمن من الدّماغ المقدّم عند جنين 7 أسابيع. **ب**. مقطع مستعرض عبر الدّماغ المقدّم في مستوى الخطّ المتقطع في آ. الجسم المخطّط ينتأ خارجاً في أرضية البطين الجانبـــي وثقبة مونروMonro.

الصفيحة الجناحيّة، المهاد، الوطاء. تشكّل الصّفائحُ الجناحيةُ الجدرانَ الجانبية للدّماغ البيني. يقسم التلمُ، أي **الشقُ الوطائيّ**، الصّفيحةَ إلى منطقتين ظهرانية وبطنانيّة، **المهاد** و**الوطاء**، على التوالي (الشكلان 24.19 و25.19).

ويبرز المهاد تدريجياً ضمن لمعة الدّماغ البينـــي كنتيجة للفاعليّة التكاثريّة ، وكثيراً ما يكون هذا التمدّد كبيراً جداً بحيث تندمج النواحي المهاديّة من الجانبين الأيمن والأيسر على الخط المتوسّط، وتشكّلان **الكتلة المتوسّطة massa intermedia** أو **الوصيلة بين المهادين interthalamic conncexus**.

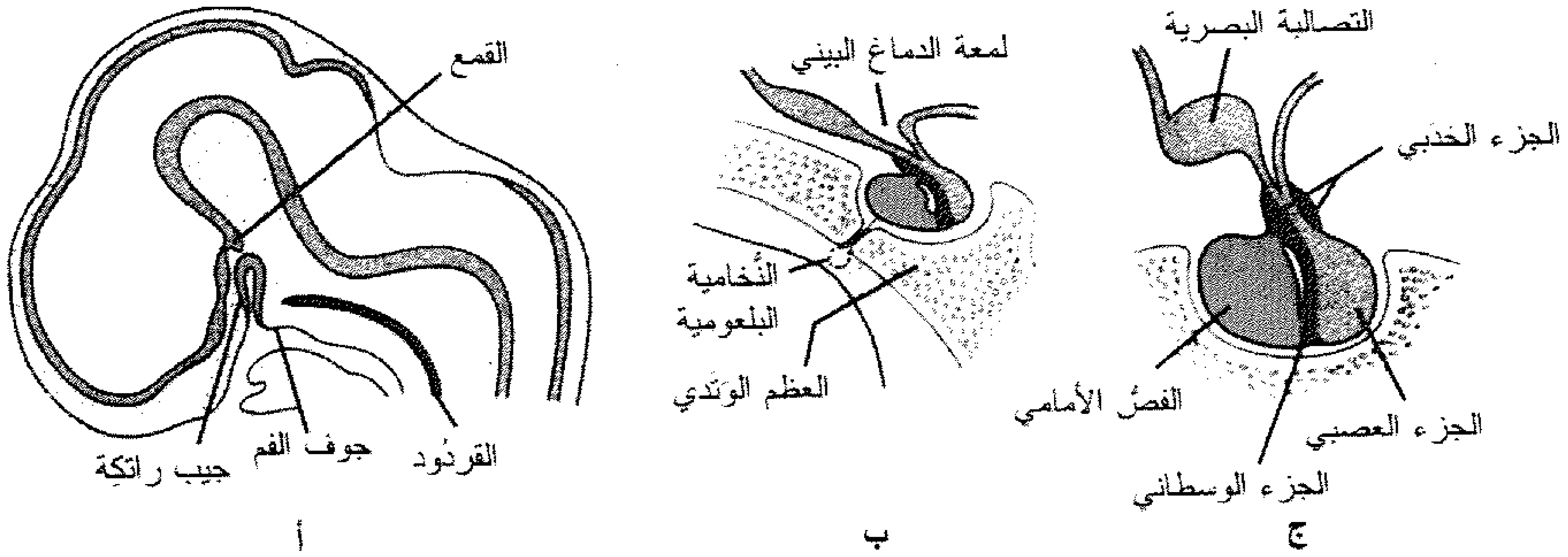
يتمايز الوطاء الّذي يشكّل الجزء السفلي من الصّفيحة الجناحية، إلى عدد من الباحات النووية nuclear areas الّتـــي تنظّم الوظائف الحشوية، بما في ذلك النوم، والهضم، ودرجة حرارة الجسم، والسّلوك الانفعالي. يشكّل أحد هذه المجموعات، أي **الجسم الحلمي mamillary body** ناشزة protuberance محدّدة على السّطح البطنانـــي للوطاء على جانبـــي الخطّ المتوسّط (الشكلان 24.19آ و25.19آ).

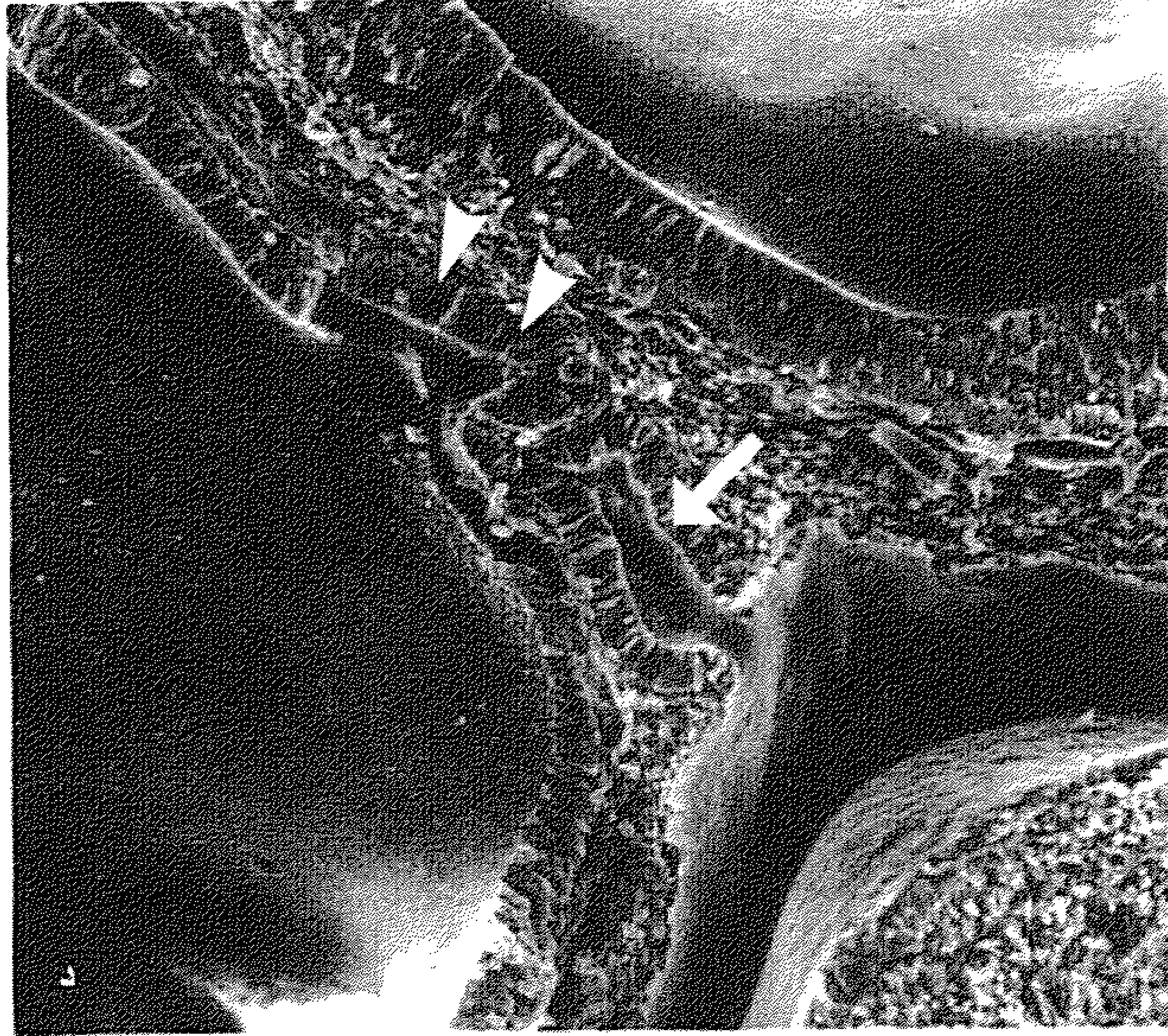


الشكل 25.19: آ. السّطح الإنسي للنصف الأيمن من الدّماغ الانتهائي والدّماغ البينـي عند جنين 8 أسابيع. **ب** و**ج**. مقاطع مستعرضة عبر النصف الأيمن من الدّماغ الانتهائي، والدّماغ البينـي في مستوى الخطوط المتقطعة في آ.

النّخاميّة أو الغدة النخاميّة. تتنامى النخامية أو الغدة النخامية من جزئين مختلفين تماماً هما: (آ) نتوء خارجي أديمي ظاهر من الثغيرة stomodeum أمام الغشاء الفموي البلعومي مباشرة، تعرف **بجيبة راتكة Rathke's pouch**، و(ب) امتداد للأسفل من الدماغ البيني، هو **القمع infundibulum** (الشكلان 26.19آ و د).

تظهر جيبة راتّكه على شكل اندلاق من الجوف الفموي، وينمو لاحقاً ظهرانياً باتجاه القمع عندما يكون الجنين بعمر 3 أسابيع تقريباً. يفقد اتصاله مع جوف الفم مع نهاية الشهر الثانـــي، ويصبح عندئذٍ على تماس مباشرٍ ووثيقٍ مع القمع.





الشكل 26.19: آ. مقطع سهمي عبر الجزء الرأسي لجنين 6 أسابيع يظهر جيبة راتكة كجيب خارجي ظهرانـــي من جوف الفم والقمع على شكل ثخانة في أرضية الدّماغ البيني. **ب وج.** مقاطع سهمية عبر النخامية النامية في الأسبوع 11 و16 من النّماء، على التوالي. لاحظ تشكّل الجزء الحَدَبـــي pars tuberalis المحيط بسويقة الجزء العصبي pars nervosa. **د.** صورة مجهرية الكترونية تفريسيّة بتكبير عالٍ لناحية النّخامية النّامية يشبه آ. جيبة راتكة (السّهم) والقمع (رؤوس الأسهم) مرئية.

يزداد عدد الخلايا في الجدار الأمامي لجيبة راتكة خلال تقدّم النماء بسرعة، وتُشكّل

الفصّ الأمامي للنّخامية أو النّخاميّة الغديّة adenohypophysis (الشكل 26.19ب). ينمو امتداد صغير من هذا الفص، هو **الجزء الحَدَبـــي pars tuberalis**، على طول سويقة stalk القمع الذي يحيط بها في النهاية (الشكل 26.19ج). يتطوّر الجدار الخلفي لجيبة راتكة إلى **الجزء المتوسّط pars intermedia**، والذي يبدو أنّه قليل الأهمية عند البشر.

يُعطي **القمع** المنشأ للسّويقة **والجزء العصبـــي pars nervosa**، أو **الفص الخلفي للنّخاميّة** (النّخامية العصبية neurohypophysis) (الشكل 26.19ج). ويتألف القمع من خلايا عصبيّة ويحتوي كذلك عدداً من الألياف العصبيّة من الباحة الوطائيّة hypothalamic area.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب نُخاميّة Hypophyseal Defects

يبقى أحياناً جزء صغير من جيبة راتكة في سقف البلعوم مشكلاً النخامية البلعوميّة pharyngeal hypophysis. تنشأ الأورام القحفية البلعوميّة Craniopharyngiomas من بقايا جيبة راتكة. ويمكن أن تتشكّل ضمن السّرج التركي أو على طول سويقة النّخامية. لكن عادة ما تتوضع فوق السّرج. ويمكن أن تسبّب مَوَه الرأس hydrocephalus وخلل وظيفة النّخامية (مثال البُوالة التفهة diabetes insipidus، وفشل النمو growth failure).

الدّماغ الانتهائي Telencephalon

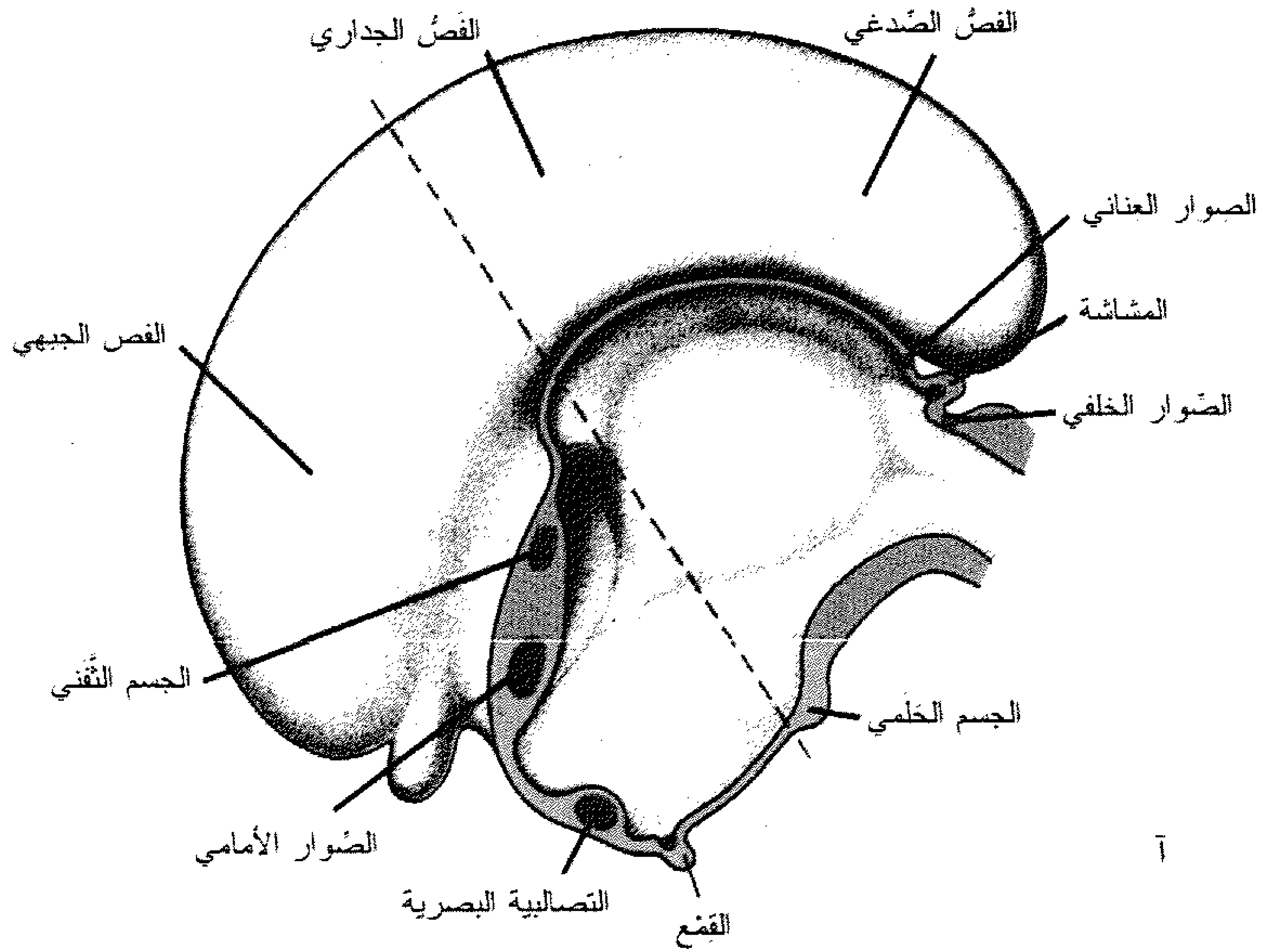
يتألّف الدّماغ الانتهائي الأكثر منقارية most rostral في حويصلات الدّماغ، من جيبين جانبيين lateral هما **نصفا الكرة المخيخية**، وجزء متوسّط هو **الصّفيحة الانتهائيّة lamina terminalis** (الأشكال 4.19 و5.19 و24.19 و25.19). تتواصل أجواف نصفي الكرة المخيّة: أي **البطينان الجانبيان** مع لمعة الدّماغ البينـــي من خلال الثقبتين بين **البطينين لمونرو interventricular foramina of Monro** (الشكل 24.19).

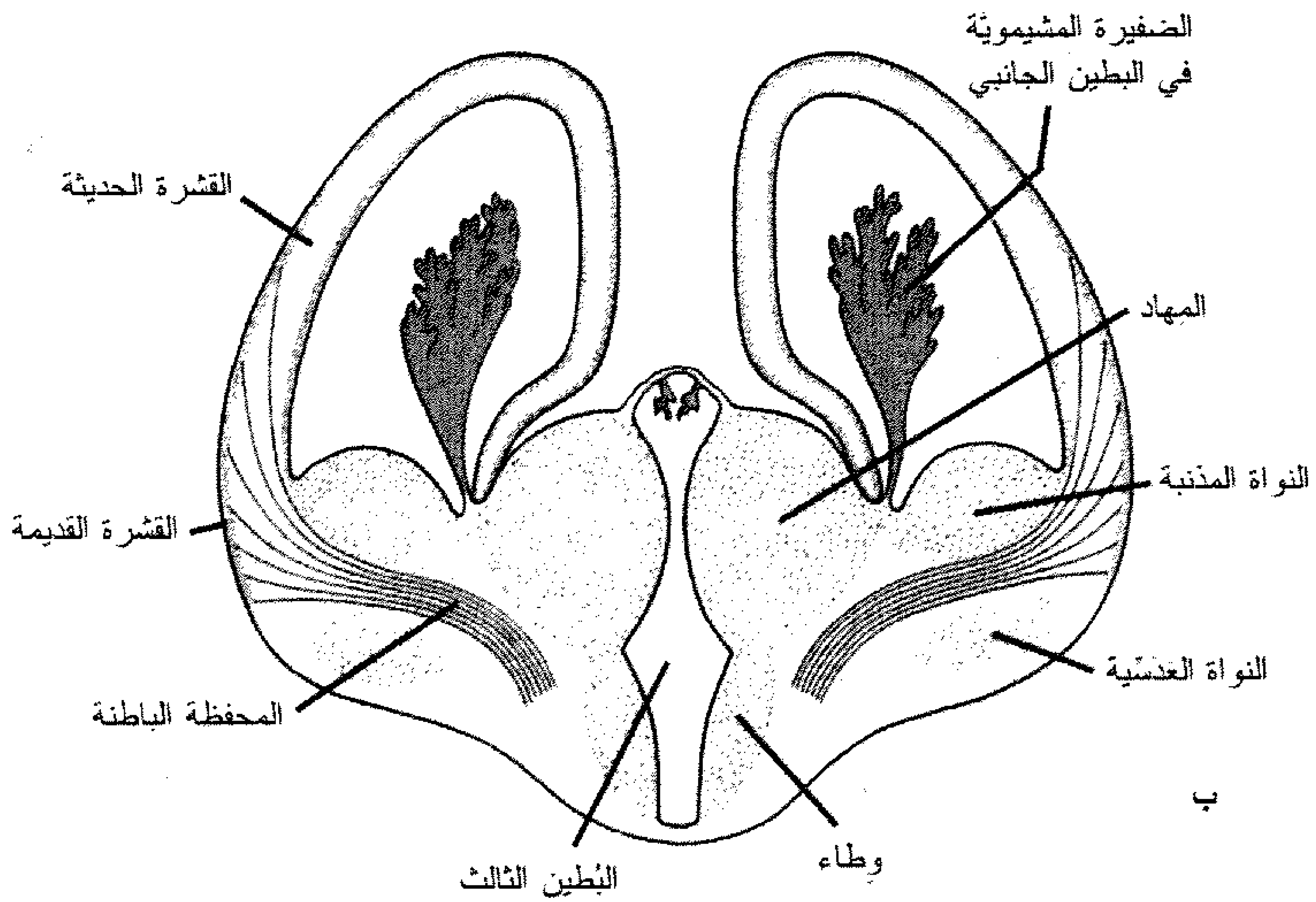
نصفا الكرة المخيّة Cerebral Hemispheres ينشأ نصفا الكرة المخيّة في بداية الأسبوع الخامس من النماء كاندلاقين outpocketings في جانبـــي الجدار الوحشي للدّماغ الأمامي (الشكل 24.19). يبدأ الجزء القاعدي من نصفي الكرة المخيّة (أي الجزء الّذي شكّلَ في البدء

امتدادَ المهادِ نحو الأمام) (الشكل 24.19آ) بالنمو مع منتصف الشهر الثانـــي ويبرز ضمن لمعة البطين الجانبـــي وضمن أرضية ثقبة مونرو (الشكلان 24.19ب و25.19آ وب). يظهر في المقاطع المستعرضة للمنطقة النامية بسرعة مظهر مُخَطَّط ولذلك يدعى **الجسم المُخطَّط corpus striatum** (الشكل 25.19ب).

يفشل الجدار في المنطقة التـــي يكون فيها جدار نصف الكرة المخيّة مرتكزاً إلى سقف الدّماغ البيني، بتطوير أرومات عصبية ويبقى رقيقاً جداً (الشكل 24.19ب). وهنا يتألّف جدار نصف الكرة المخيّة من طبقة وحيدة من خلايا البطانة العصبية ependymal cells المغطّاة باللّحمة المتوسطة الوعائية ويشكلان معاً **الضفيرة المشيموية**. ويُفترض أن تشكّل الضفيرةُ المشيمويّة سقفَ الكرةِ المخيّة، لكنها تبرز ضمن البطين الجانبـــي نتيجةً للنمو غير المتناسب للأجزاء المختلفة لنصف الكرة المخيّة. يتثخّن جدار نصف الكرة على طول الشّق المشيموي choroidal fissure (الشكلان 25.19 و27.19). إلى الأعلى من الشق المشيموي مباشرة، مشكّلاً **الحُصين Hippocampus** (الشكلان 24.19ب و25.19ب). إنَّ هذه البنية، التـــي وظيفتها البدئية الشم، تبرز ضمن البطين الجانبـــي.

يغطّي نصفا الكرة المخيّة الوجه الجانبـــي للدّماغ البينـــي diencephalon، والدماغ المتوسّط والجزء الرّأسي من الدّماغ التّالي مع تقدّم التمدّد (الشكلان 27.19 و28.19). أما الجسم المخطّط corpus striatum (الشكل 24.19ب) وهو جزء من جدار نصف الكرة المخيّة، فيتمدد بطريقة مماثلة للخلف ويقسم إلى جزئين هما: (آ) جزء ظهرانـــي إنسي، هو **النّواة الذّنبيّة caudate nucleus** و(ب) جزء بطنانـــي جانبي، هو **النواة العَدسيّة lentiform nucleus** (الشكل 27.19ب). يُنجَز هذا الانقسام بالمحاوير المارّة من قشرة نصف الكرة المخيّة وإليها وتخترق عبر الكتلة النووية للجسم المخطّط. وبذلك تتشكّل الحزمة الليفيّة التـــي تُعرف باسم **المحفظة الباطنة internal capsule** (الشكل 27.19ب). يندمج في الوقت نفسه الجدار الإنسي لنصف الكرة المخيّة مع الجدار الوحشي للدّماغ البيني، وتصبح النواة المذنبّة والمهاد على تماس وثيق (الشكل 27.19ب).





الشكل 27.19: آ. السّطح الإنسي للنّصف الأيمن من الدّماغ الانتهائي والدّماغ البيني عند جنين (10) أسابيع. **ب**. مقطع مستعرض عبر نصف الكرة المخيّة والدّماغ البيني في مستوى الخطّ المتقطّع في آ.

يؤدي النمو المتواصل لنصفي الكرة المخيّة بالاتجاهات الأمامية والظهرانية والسّفلية إلى تشكّل الفصوص الجبهية والصّدغية والقذالي occipital، على التوالي، ولما كان النمو في

المنطقة المراكبة overlying للجسم المخطّط بطيئاً، فإنّ الباحة بين الفصين الجبهي والصّدغي تصبح منخفضة وتعرف باسم **الجزيرة insula** (الشكل 28.19آ). تُغطّى هذه الباحة فيما بعد بفرط نمو الفصوص المجاورة لتصبح وقت الولادة مغطّاة تماماً تقريباً. ينمو خلال الجزء النهائي من الحياة الجنينية، سطح نصفي الكرة المخيّة بسرعة كبيرة بحيث تُخْلَق العديد من **التلافيف gyri** التـــي تفصل بينها شقوق وأتلام تظهر على سطحها (الشكل 28.19ب).

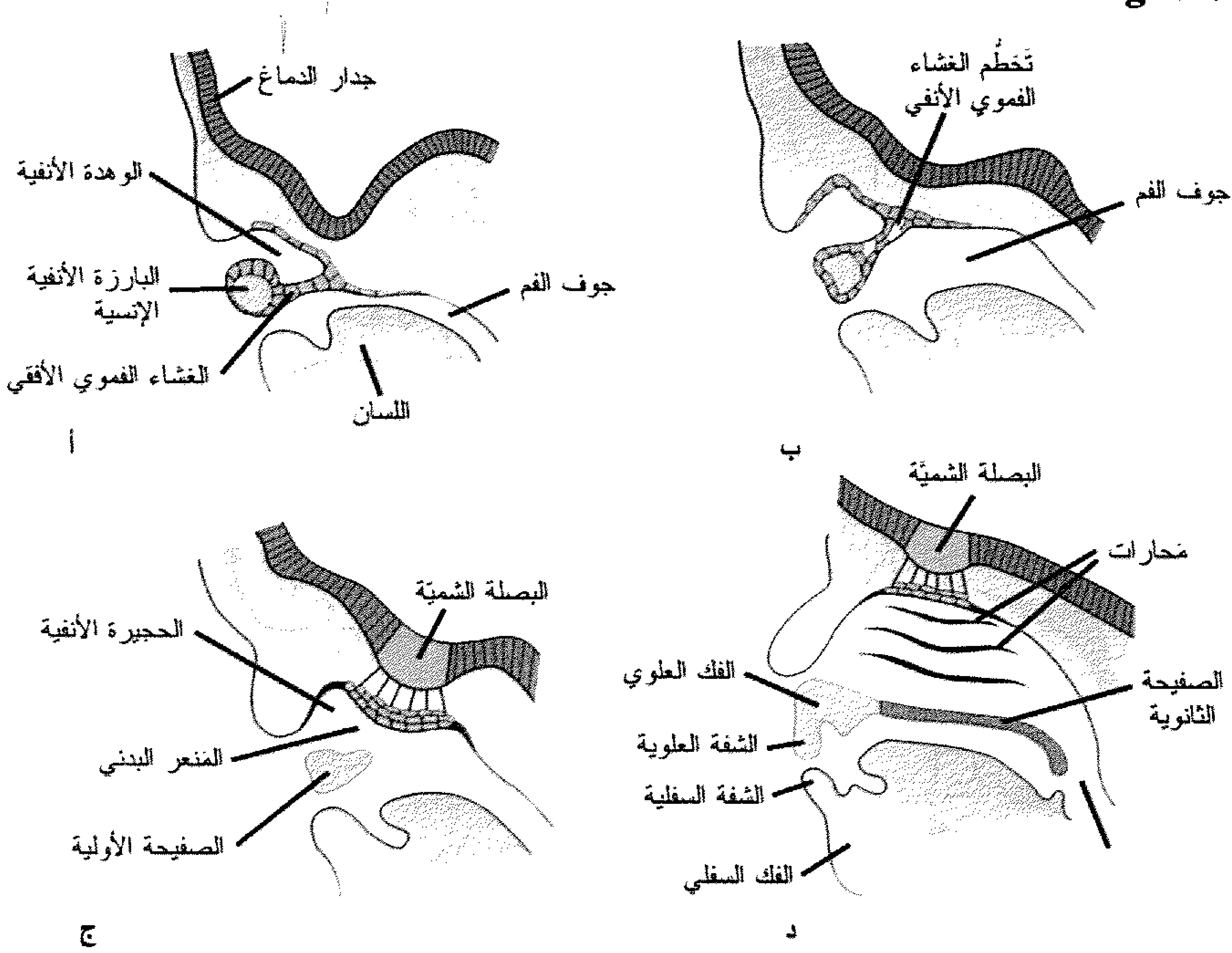
الشكل 28.19: نماء التلافيف والشقوق على السّطح الجانبـــي لنصف الكرة المخيّة آ. (7) أشهر، **ب**. (9) أشهر.

نماء القشرة Cortex Development تتنامى القشرة المخيّة من قشرة المخ pallium (الشكل 24.19) التـــي لها ناحيتان: (آ) **القشرة القديمة paleopallium or archpallium** التـــي تتوضع وحشي الجسم المخطّط مباشرة (الشكل 25.19ب) و(ب) **القشرة الحديثة neopallium** بين الحصين hippocampus والقشرة القديمة (الشكلان 25.19ب و27.19ب).

تهاجر موجات من الأرومات العصبية في القشرة الحديثة، إلى موضع تحت الأم الحنون subpial position ومن ثمّ تتمايز إلى عصبونات ناضجة تماماً. عندما تصل الموجة التالية من الأرومات العصبية، فإنّها تهاجر من خلال طبقات الخلايا الأبكر في التشكّل إلى أن تصل إلى الموضع تحت الأمّ الحنون. ولذا تحصل الأرومات العصبية الأبكر في التشكّل على موضع عميق في القشرة، بينما تحصل التـــي تشكلت فيما بعد على موضع أكثر سطحية.

يصبح للقشرة عند الولادة مظهر مخطّط بسبب تمايز الخلايا في طبقات. تحتوي القشرة

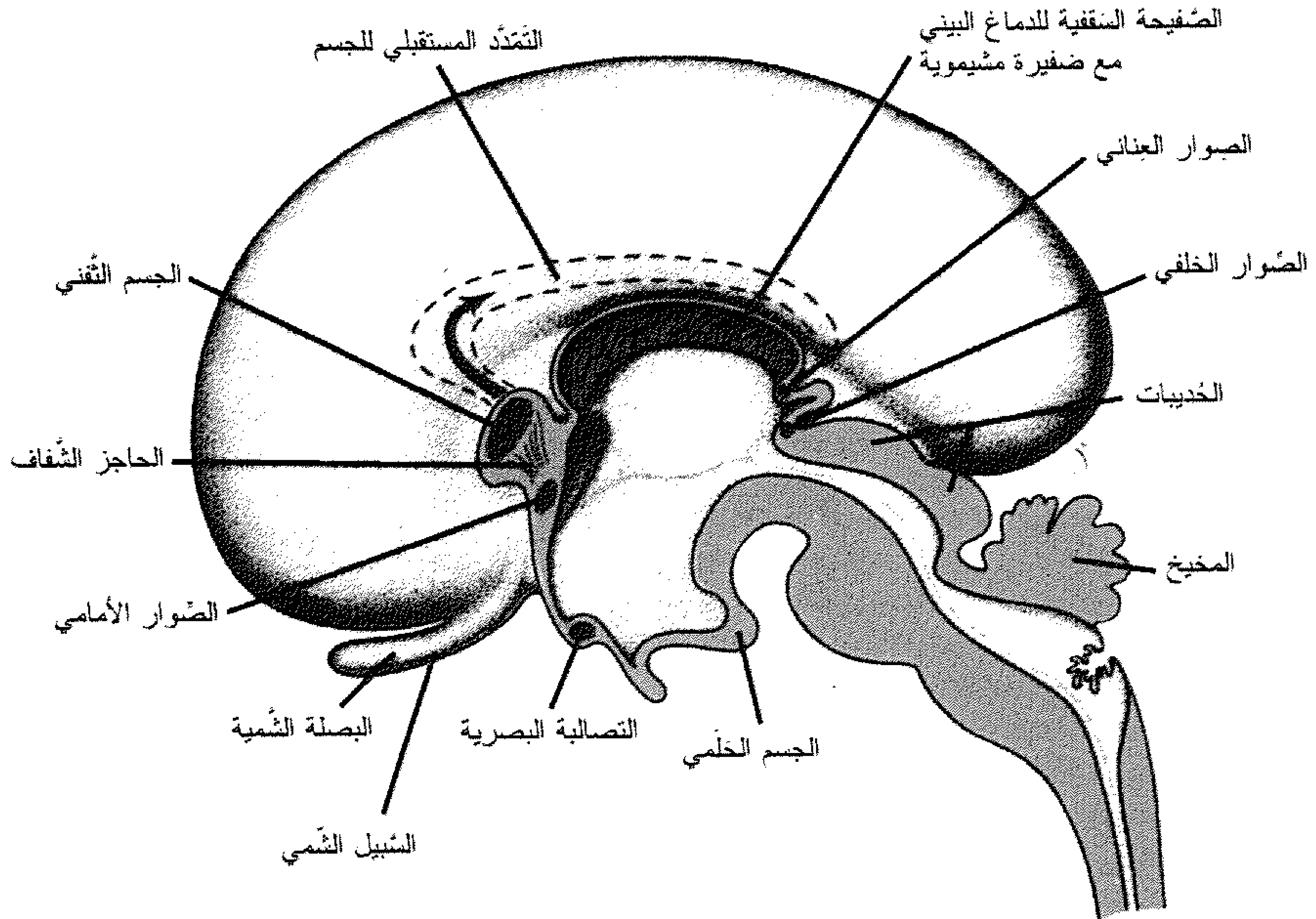
المحرّكة عدداً كبيراً من **الخلايا الهرميّة pyramidal**، وتتميّز الباحات الحسيّة **بالخلايا الحُبيبيّة granular cells**.



الشكل 29.19: آ. مقطع سهمي عبر الوهدة الأنفيّة والحافة السّفلية للناشزة الأنفية الإنسية لجنين 6 أسابيع. الجيب الأنفي البدائي مفصول عن الجوف الفموي بالغشاء الفموي الأنفي **ب**. مقطع مشابه لما في آ باتجاه نهاية الأسبوع السادس مظهراً اختراق الغشاء الفموي الأنفي ج. في الأسبوع السّابع، العصبونات في الظهارة الأنفية لها استطالات ممتدّة تتماس مع أرضية الدّماغ الانتهائي في ناحية البصلات الشميّة المتنامية. **د**. تتشكّل مع الأسبوع التّاسع، بنـــى فموية أنفية نهائية، والعصبونات في الظهارة الأنفية الجيدة التمايز، وتبدأ العصبونات الثانوية من البصلات الشميّة إلى الدّماغ بالتطاول. وتشكّل مع بعضها البصلات الشميّة والمسارات الشميّة للعصبونات الثانوية معاً العصبَ الشّميَ (انظر الشكل 30.19).

البصلات الشميّة Olfactory Bulbs يعتمد تمايز الجهاز الشّمي على تآثرات ظهارية لُحميّة متوسّطة. ويحدث ذلك بين خلايا العُرف العصبـــي والأديم الظاهر للناشزة الجبهة الأنفية لتشكّل اللوحاءات placodes الشميّة (الشكل 29.19) وبين هذه الخلايا العرفيّة نفسها وأرضيّة الدّماغ الانتهائي لتشكّل **البصلات bulbs الشميّة**. تتمايز الخلايا في اللوحاءات الأنفيّة إلى عصبونات حسيّة بدئيّة في الظهارة الأنفيّة التـــي تنمو

محاويرها، وتصبح على تماس مع العصبونات الثانوية في البصلات الشميّة المتناميّة (الشكل 29.19). تتأسّس جيداً هذه التماسات مع الأسبوع السابع. تتطاول البصلات الشميّة والسّبل الشّمية للعصبونات الثانوية مع استمرار نمو الدماغ، وتشكّل مع بعضها العصب الشميّ (الشكل 30.19).



الشكل 30.19: السطح الإنسي للنصف الأيمن من الدماغ عند جنين (4) أشهر يظهر الصّوارات المختلفة. الخطّ المتقطّع هو الموضع المستقبلي للجسم الثّفني. و لم يظهر الصّوارُ الحصيني.

الصّوارات Commissures هناك عدد من الحزم الليفية عند البالغ، هي الصّوارات التـــي تعبر الخطّ النّاصف، وتصل ما بين النصفين الأيمن والأيسر للكرة المخيّة. وتستخدم الحزم الليفيّة الأهم **الصّفيحة الانتهائية** (الأشكال 24.19 و27.19 و30.19)، وتدعى الحزم المتقاطعة الّتـــي تظهر أوّلاً الصّوار الأمامي الّذي يتألّف من ألياف تصل البصلة الشميّة والباحات الدماغية المتعلّقة بها في أحد نصفي الكرة المخيّة مع الموجودة في الجانب المقابل (الشكلان 27.19 و30.19).

الصّوار الثانـــي في الظهور هو **الصّوار الحُصَيْني hippocampal commissure** أو

صوار القَبْو fornix c. الّذي تنشأ أليافه في الحُصين وتلتقي على الصّفيحة الانتهائية قريباً من الصّفيحة السقفيّة للدّماغ البيني. تستمر الألياف من هنا، مشكّلةً جملة قوسية خارج الشّق المشيموي مباشرة، إلى الجسم الحلمي والوطاء.

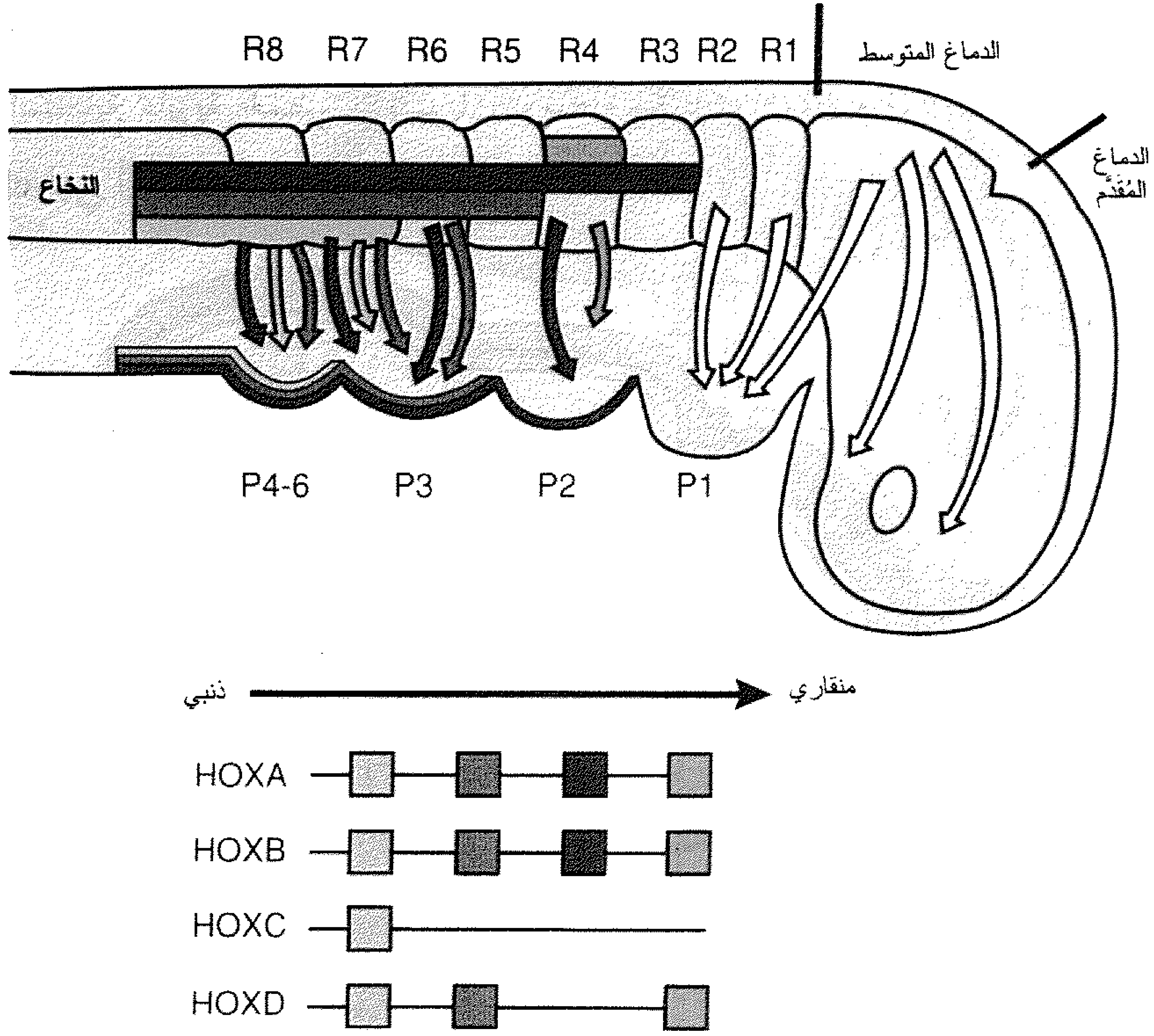
الصّوار الأهم هو **الجسم الثّفنـــي corpus callosum** الّذي يظهر مع الأسبوع العاشر من النماء ويوصّل الباحات اللاّشميّة للقشرتين المخيّتين اليسرى واليمنى. يشكّل في البداية حزمة صغيرة في الصّفيحة الانتهائية، ويمتد أولاً إلى الأمام ثمّ للخلف، متقوّساً فوق سقف رقيق من الدّماغ البينـــي (الشكل 30.19).

تظهر ثلاثة صوارات أخرى إضافة للصّوارات الثلاثة المتنامية في الصّفيحة الانتهائية، اثنان منها هما **الصّوار الخلفي والصّوار العِنانـــي habenular**، ويتوضعان مباشرة في الأسفل وفي الجدار المنقاري لسويقة الغدّة الصنوبريةpineal gland. أما الصوار الثالث فهو **التّصالبة البصريّة optic chiasma**، التـــي تظهر في الجدار المنقاري للدّماغ البيني، وتحتوي أليافاً من النصفين الإنسيين للشبكيتين retinae (الشكل 30.19).

التناظم الجزيئي لنماء الدّماغ

Molecular regulation of brain development

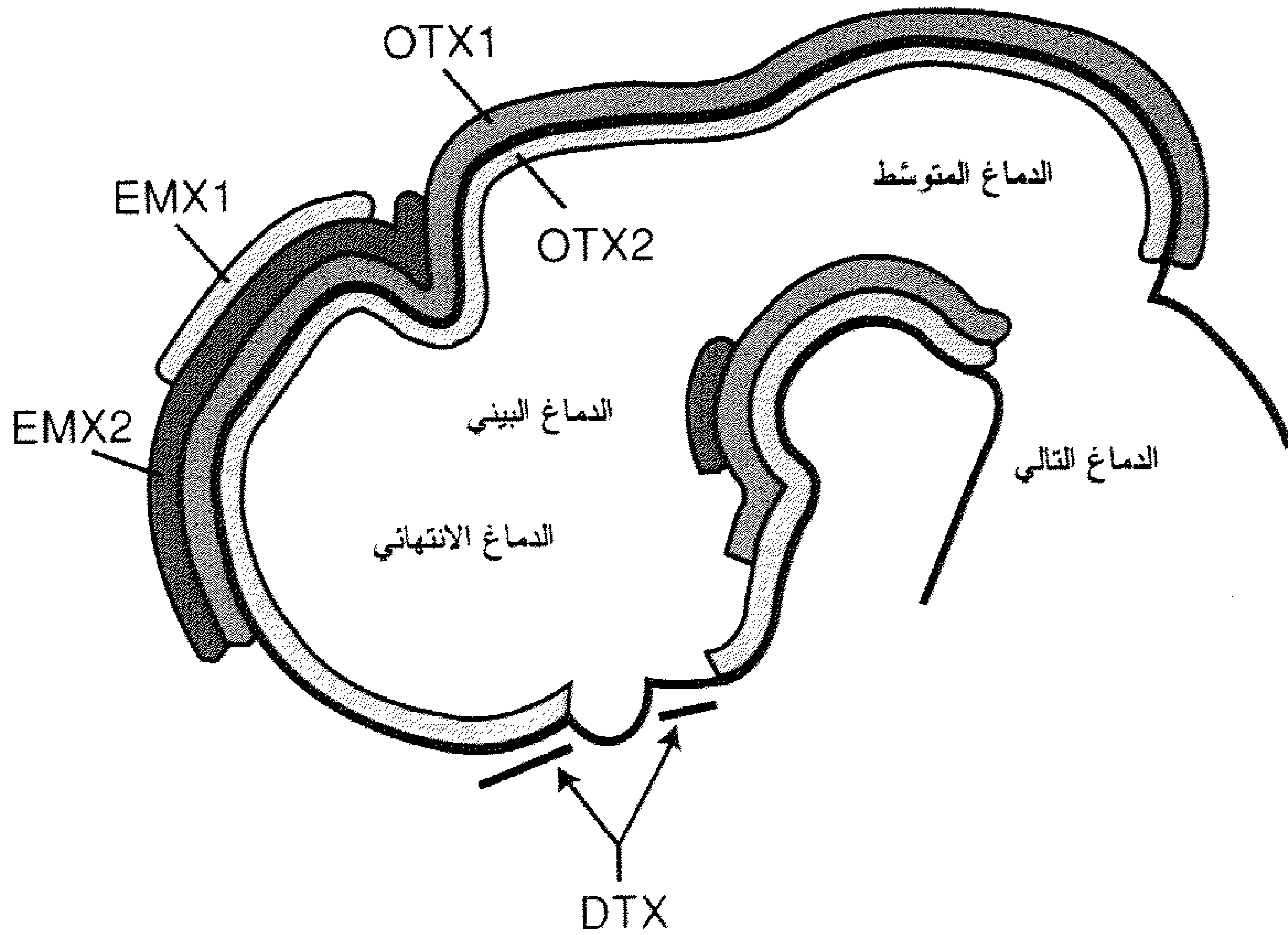
يبدأ الإطراز patterning الأمامي الخلفي (القحفي الذّنبي) للجهاز العصبـــي المركزي منذ باكورة النماء، أثناء تكوّن المعيدَة gastrula والتحريض العصبـــي (انظر الفصلين 4 و5). عندما تتأسّس الصفيحة العصبيّة، تصدر الأوامر لفصل الدماغ إلى نواحي: الدماغ المقدّم، والدماغ المتوسّط، والدّماغ المؤخّر، من جينات متماثلة **الصندوق Homoeobox** المعبّر عنها في القردود Notochord، والصّفيحة أمام القردود precordal plate والصّفيحة العصبية. للدّماغ المؤخّر ثمانـــي قطع هي **القُسيمات المعينيّة rhombomeres**، ولها طُرُز تعبير مختلفة في صنف قرون الاستشعار القدمية Antennapedia من الجينات المتماثلة الصندوق، أي الجينات ***Hox*** (انظر الفصل 5). يعبّر عن هذه الجينات بطُرُز متراكبة متداخلة، فالجينات عند معظم النهاية 3′ من العنقود لها حدود أمامية أكثر، والجينات المتماثلة تشريحياً لها ميادين تعبير متماثلة (الشكل 31.19). كذلـــك الجينات عند النهاية 3′ يعبر عنها باكراً قبل الموجودة في



الشكل 31.19: طُرُز تعبير الجين HOX في الدّماغ المؤخّر وطراز هجرة خليّة العرف العصبي إلى الأقواس البلعوميّة. يعبّر عن جينات HOX بطُرُز متشابكة overlapping patterns تنتهي عند حدود قسيميّة معينيّة نوعيّة specific rhombomere boundaries. تمتلك الجينات عند النهاية 3′ من عنقود ما cluster معظم الحدود الأمامية وتمتلك الجينات المتماثلة paraloguous genes تشريحياً ميادين domains تعبير متماثلة. هذه الجينات لها قيمة موضعية positional على طول المحور الأمامي الخلفي للدّماغ المؤخّر، وتُحدِّد هويّة القسيمات المعينيّة، وتُعيِّن مشتقاها.

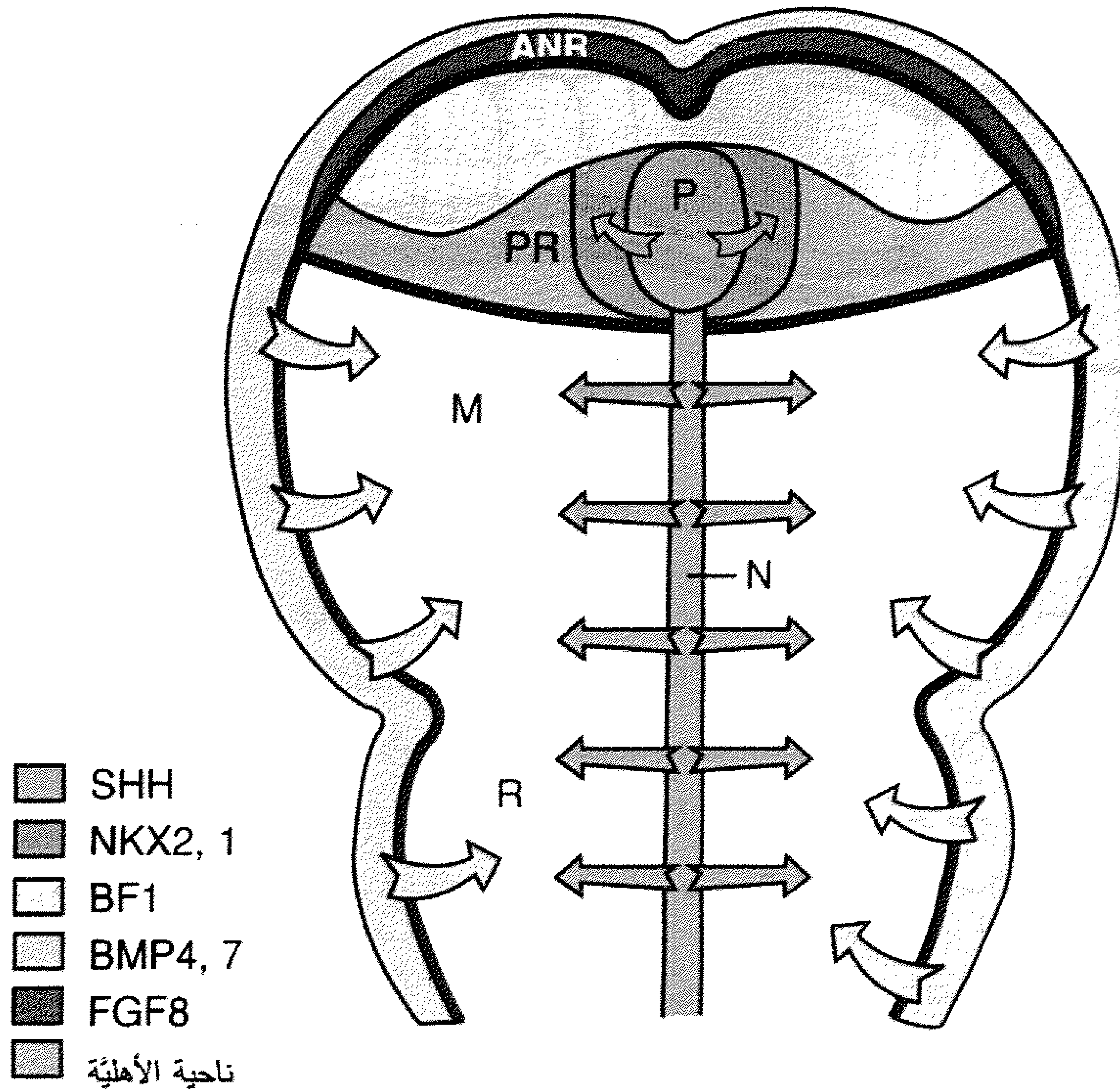
النهاية 5′، وبذلك تتأسّس علاقة مؤقّتة لطرز التعبير. تُضفي هذه الجينات قيمةً موضعيةً على طول المحور الأمامي الخلفي للدماغ المؤخّر، وتحدّد هويّة القسيمات المعينيّة، وتحدّد اشتقاقاها. أما كيف يحدث هذا التناظم فغير واضح، مع أنّ **الريتينويدات retinoids (حمض الريتينويك)** تؤدي دوراً حاسماً في تناظم تعبير *HOX* فعلى سبيل المثال: يَحرِفُ فرط حمض الريتينويك تعبير *HOX* إلى الأمام، ويتسبّب بأن تتمايز القسيمات المعينية الأقرب للقحف إلى

أنماط قسيمات أقرب للذّنب، ويؤدي عوز حمض الرتيينويك إلى دماغ مؤخّر صغير. وكذلك هناك استجابة تمايزيّة لحمض الريتينويك بوساطة الجينات *HOX* وأما النهاية 3′ من العنقود cluster فهي أكثر حساسيّة من النهاية 5′.



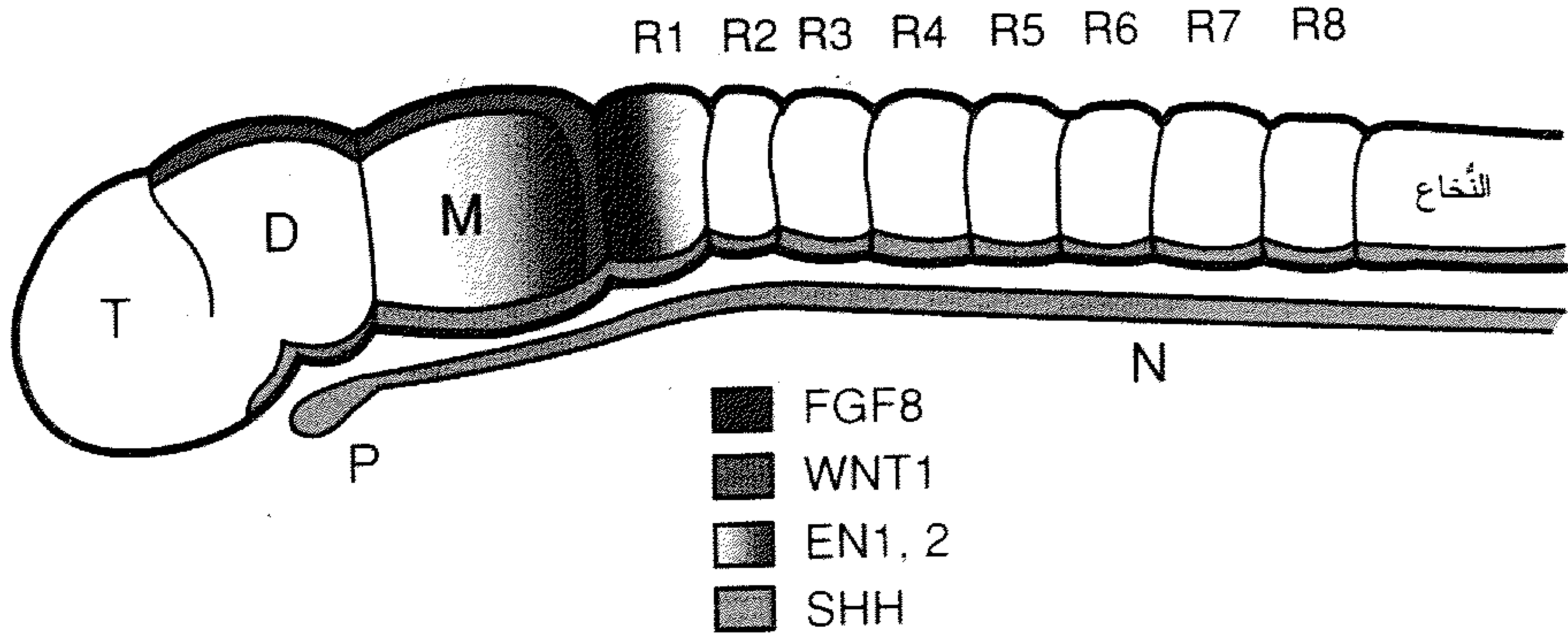
الشكل 32.19: طُرُز التعبير المتشابكة للجينات المتماثلة الصندوق التـــي تحدّد هويّات نواحي الدّماغ المقدّم والدّماغ المتوسّط.

كذلك يُنَظِّم تعيين نواحي الدماغ المقدّم والدماغ المؤخّر بوساطة الجينات التـــي تحوي صندوقاً متماثلاً homeobox. وعلى أي حال، ليست هذه الجينات من صنف قرون *الاستشعار القدمية Antennapedia class* التـــي يتوقف معظم حدّها الأمامي للتعبير عند القسيم المعينـــي 3. وبذلك اتخذت جينات جديدة دور الإطراز لهذه النّواحي من الدّماغ، التـــي تشكّل من الناحية التطورية (الرأس الجديد) new head. أمّا في مرحلة الصفيحة العصبية، فإنّ ***LIM1*** المعبّرة في الصفيحة أمام القردود، و***OTX2*** التـــي تعبّر في الصّفيحة العصبيّة، تعدّان هامتين لتصميم ناحيتـــي الدّماغ المقدّم والدّماغ المؤخّر، مع دعم *LIM1* لتعبير *OTX2*. (يعبّر عن هذه الجينات كذلك في مراحل باكرة من تكوّن المعيدة gastrula، وتساعـــد كذلك في تعيـــين كامل النّاحية القحفيّة من الأدم الظّاهر). حالما تظهر الطيّات



الشكل 33.19: مخطّط يوضــح مركز التنظيم المسمّى بالحافّة العصبية الأمامية (ANR) تتوضع هذه الناحية في المنطقة الأكثر أمامية من الصّفيحة العصبية وتفرز FGF8 الّذي يحرّض تعبير عامل المخ1 (BF1) في الأديم الظاهر العصبــي neurectoderm. يُحرِّض هذا الأديم نماء الدّماغ الانتهائي (نصفي الكرة المخيّة) والتعيين الناحيوي regional specification ضمن الدّماغ المقدّم (PR). يوجّه كل من القنفذُ الصوتــي (SHH) المُفْرَز من الصَّفيحة أمام القردود (*P*) والقردود (*N*) الدّماغَ باتجاه بطنانــي ويحرّض تعبير NKX2.1 الّذي ينظّم نماء الوطاء. وتتحكّم البروتيناتُ المخلّقةُ للعظم 4 و7 المفرزة من الأديم الظاهر اللاعصبــي المجاور، بالإطرازِ الظهرانــي للدّماغ. (*M*) الدّماغ المتوسّط. (*R*) الدّماغ المؤخّر.

العصبية والأقواس البلعومية فإنّ جينات **متماثلة الصندوق** إضافية، تتضمّن OTX2، EMX1 وEMX2 المعبّر عنها بطُرُز نوعيّة وبطُرُز متداخلة (متشابكة) (الشكل 32.19)، تعيّن هويّة ناحيتــي الدّماغ المقدّم والدّماغ المتوسّط. وحالما تتأسّس هذه الحدود يظهر مركزان تنظيميان إضافيان هما: **الحافة العصبية الأمامية (ANR) anterior neural ridge** عند وصل الحافة القحفيّة للصّفيحة العصبية والأديم الظاهر اللاّعصبــي (الشكل 34.19) **والبرزخ**



الشكل 34.19: المركز المنظّم في البرزخ عند الحدود بين الدّماغ المتوسّط والدّمـــاغ المؤخّر. تفرز هذه الناحية FGF-8 في حلقة كفافيّة ring circumerential تُحرِّض تعبير إينغريليد *engrailed 1*و*2* (*EN1* و*EN2*) بمدروجات gradients إلى الأمام وإلى الخلف من هذه المنطقة. يُنظّم EN1 نماءَ الدّماغ المتوسّط الظهراني، وتشارك كلا الجينتين في تشكيل المخيخ. *WNR1* هو جينٌ آخر يحرّضه عامل النمو المسمى FGF8 ويساعد كذلك في نماء المخيخ. *N* القردود، *P* الصّفيحة أمام القردود.

(الشكل 34.19) بين الدماغ المؤخّر والدّماغ المتوسّط. إنَّ **عامل النمو الأرومي الليفي-8 (FGF-8)** هو الجُزَيْء الآمر الرئيسي في كلا الموقعين، إذ يحرّض التعبير الجينـــي اللاّحق الّذي ينظّم التمايز. تقوم الحافة العصبية الأمامية ANR في مرحلة الجُسيمات somite الأربعة، بتحريض FGF-8 تعبير ***العامل الدّماغي1*** ***(BrainFactor1)*** (الشكل 33.19). يُنظِّمُ *BF1* عندئذ نماء الدّماغ الانتهائي (نصفا الكرة المخيّة) والتعيين النّاحي ضمن الدماغ المقدّم، بما في ذلك الدّماغ الانتهائي القاعدي والشبكية. يعبّر عن FGF-8 في البرزخ وعند الموصل بين ناحيتـــي الدّماغ المتوسّط والدماغ المؤخّر، بحلقة حول كفَاف circumference هذا الموقع (الشكل 34.19). كذلك يُحَرّض FGF-8 تعبير **اينغريليد engrailed 1&2** (***EN1*** **و*EN2***)، إذ تُعبّر جينات تحتوي صناديق متماثلة عنها بمدروجات gradients مُشعّعة radiating إلى الأمام وإلى الخلف من البرزخ. ويُنظّم EN1 النماء خلال ميدان تعبيرها، بما في ذلك الدماغ المتوسّط الظهرانـــي (السَقْف tectum) والدّماغ المؤخر الأمامي (المخيخ). بينما يُحرّض *EN2* فقط على نماء المخيخ. يُحرّض FGF-8 كذلك تعبيرَ *WNT1* في الشريط الكفافي أمام ناحية تعبير FGF-8 (الشكل 34.19). يتآثر *WNT1* مع *EN1* و*EN2* لتنظيم نماء هذه النّاحية، بما في ذلك المخيخ. يُمكن بالواقع أن يساعد *WNT1* في التعيين الباكر لناحية الدماغ المتوسّط

إذ إنّ تعبيره في هذه الناحية في مرحلة الصّفيحة العصبيّة. وكذلك يعبر عن *FGF-8* في هذا الوقت المبكّر في الأديم المتوسّط المستبطن لموصل junction الدّماغ المتوسّط – الدّماغ المؤخّر ويمكن لذلك أن يُنَظِّم تعبير *WNT1* والإطراز البدئي لهذه الناحية. يتضيق موقع البرزخ إلى الخلف قليلاً من الموصل الحقيقي للدّماغ المتوسط – الدماغ الخلفي الذي يتوضع عند الحدّ الذنبـــي لتعبير *OTX2* (الشكل 32.19).

كذلك يحدث الإطراز الظهرانـــي البطنانـــي dorsoventral (الإنسي الوحشي mediolateral) في ناحيتـــي الدّماغ المقدّم والدّماغ المتوسّط. تجري السيطرة (التحكّم) بالإطراز البطنانـــي بوساطة القنفذ الصوتـــي ***SHH*** إذ إنه موجود في كل مكان من بقية الجهاز العصبـــي المركزي. يحرض القنفذ الصوتـــي SHH المفرز من الصّفيحة أمام القردود precordal plate، تعبير *NKX2.1* وهو جين يحتوي ميداناً متماثلاً ينظّم نماء الوطاء. من الممتع أن نلاحظ أنّ تعليمات القنفذ الصوتـــي SHH تتطلب شطر البروتين. فالبروتين المنتهي بكربوكسي ينفّذ هذه العملية، التـــي تتضمن كذلك حدوث ارتباط تساهمي covalent **للكوليسترول** إلى النهاية الكربوكسيّة للمنتج المنتهي بأمين. يستبقي البروتين المنتهي بالأمين جميع الخصائص التعليمية (الأوامرية signaling) للقنفذ الصوتـــي SHH، وتصاحبه مع الكوليسترول يساعد في انتشاره وتوزّعه.

يجري التحكم بالإطراز الظهرانـــي (الجانبي) للأنبوب العصبـــي **بالبروتينات المخلّقة للعظم-4 و7 (BoneMorphogenicProtein-4 وBMP-7)** التـــي تعبر في الأديم الظاهر للصفيحة غيرالعصبية nonneural plate والمجاورة للصفيحة العصبية. تُحرّض هذه البروتينات تعبير MSX1 في الخطّ المتوسط وتكظم تعبير BF1 (الشكل 33.19).

تتآثر وتتداخل طُرُز تعبير الجينات المنظّمة للإطراز الأمامي – الخلفي (القحفي الذّنبـــي) والظهرانـــي البطنانـــي (الإنسي الوحشي) للدّماغ عند حواف هذه النّواحي. وأكثر من ذلك ثمّة نواحي دماغية مختلفة مؤهّلة للاستجابة لأوامر نوعيّة محدّدة وليس لأخرى. مثلاً: يعبّر الجزء القحفي فقط من الصّفيحة العصبية عن *NKX2.1* استجابة للقنفذ الصوتـــي SHH. وبطريقة مماثلة فإنّ الصّفيحة العصبية الأمامية فقط هي التـــي تنتج BF1 استجابة لـــ FGF-8. وتُعبّر مستويات الدّماغ المتوسّط عن EN2 استجابة لتعليمات FGF-8 نفسها. ولذا

فإنّ الأهليّة للاستجابة competence to respond تُساعد كذلك في تعيين (تحديد) الاختلافات الناحيوية.

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

عيوب قحفيّة Cranial Defects

اندماج مقدّم الدّماغ Holoprosencephaly (HPE) ينطبق على مجموعة من الشذوذات، يؤدي فيها غيابُ بنـــى الخط المتوسّط إلى تشوّهات في الدّماغ والوجه. يندمج في الحالات الوخيمة البطينان الجانبيان في حويصل **دماغي انتهائي** مفرد single **telencephalic vesicle** (**alobar HPE غياب العارضة**) وتندمج العينان وهناك حجيرة chamber أنفية مفردة مع عيوب وجهية أخرى على الخطّ المتوسّط (الشكل 35.19). يحدث بعض الانقسام في الدّماغ الأمامي إلى نصفي كرة مخيّة في الحالات الأقل وخامة، لكن يوجد تنام غيرُ تام لبنـــى الخطّ المتوسّط، وعادة ما تكون البصلات والسُّبل الشميّة والجسم الثّفنـــي ناقصة التنسّج hypoplastic أو غائبة. أما في الحالات البسيطة جداً، فيكون الدليل الوحيد أحياناً على أنّ درجة ما من HPE قد حدثت هو وجود سنٍّ قاطعة مركزية central incisor (وحيدة). يحدث اندماج مقدّم الدماغ HPE في 1 من 15.000 ولادة حيّة، لكن توجد في حوالي 250/1 حَمل ينتهي بإجهاض باكر. تؤدي الطفرات في القنفذ الصوتـــي ***SHH***، وهو الجين الذي ينظّم بناء الخط المتوسّط البطنانـــي وتأسيسه في الجهاز العصبـــي المركزي CNS، إلى بعض أشكال اندماج مقدّم الدّماغ. وثمة سبب آخر هو عيوب **التخليق البيولوجي** للكوليسترول defective **cholesterol biosythesis** ممّا يؤدي إلى متلازمة **سميث – ليملي – أوبيتز Smith-lemli-Opitz s.** ويصاب هؤلاء الأطفال بعيوب قحفية وجهيّة وفي الأطراف. ويوجد عند 5% منهم اندماج مقدّم الدّماغ. تحدث متلازمة سميث - ليملي - أوبيتز بسبب شذوذات في **7-دي هيدروكوليسترول ريداكتاز 7-dehydrocholesterol reductase**، الّذي يستقلب 7- دي هيدروكوليستيرول إلى كوليسترول. وهناك العديد من العيوب، بما في ذلك الموجودة في الأطراف والدّماغ، يمكن أن تكون بسبب أوامر شاذّة من القنفذ الصوتـــي *SHH*، إذ إنّ الكوليسترول ضروري لهذا الجين ليقوم بتأثيراته (انظر صفحة 555). هناك أسباب جينية أخرى تتضمّن طفرات في عوامل الانتساخ **سين أوكوليس هو**

ميوبوكس 3 (SIX3) Sine occulis homeobox3، وعامل التداخل (TGIF) TGinteracting factor والبروتين الاصبعي الزنكي zinc finger protein ZIC2 وكذلك هناك سبب آخر لاندماج مقدّم الدّماغ هو إدمان الكحول، الّذي يقتلُ، في المراحل الباكرة من النّماء وبأسلوب انتقائي، خلايا الخط المتوسّط.

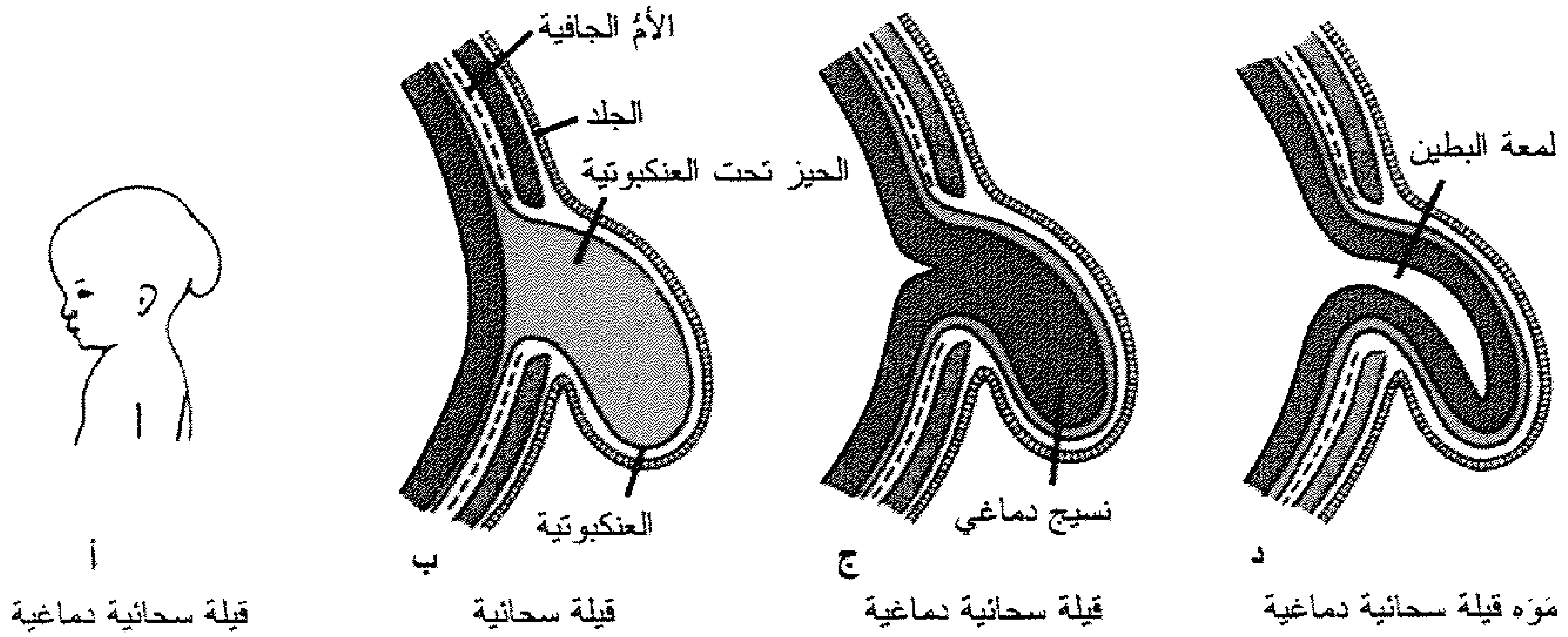


الشكل 35.19: اندماج مقدّم الدّماغ واندماج العينين. يتسبّب فقدان الخطّ المتوسّط في الدّماغ في اندماج البطينين الجانبيين في حجيرة وحيدة ويفشل حقلا العينين في الانفصال. الطّفرات في جين *sonic hedgehog* (*SHH*) الّتـي يعيّن الخطّ المتوسّط للجهاز العصبـي المركزي في مراحل الصّفيحة العصبية، وهو أحد أسباب هذا الطيف من الشذوذات.

انشقاق الدّماغ Schizencephaly هو اضطراب نادر تحدث فيه فلوح clefts كبيرة في نصفي الكرة المخيّة، تتسبّب أحياناً بفقدان نسيج دماغي، ويبدو أنّ الطفرات في الجين *EMX2* تتسبّب بحدوث بعض من هذه الحالات.

القيلة السحائية، والقيلة السحائية الدماغية، وموه القيلة السحائية الدماغية Meningocele, meningoencephaocele and meningohydroencephalocele تنجم جميعها عن عيب في تعظّم عظام الجمجمة، والعظم الأكثر إصابة هو الجزء الحرشفي squamous من العظم القذالي occipital، الّذي يمكن أن يغيب جزئياً أو كُليّاً. إذا كانت

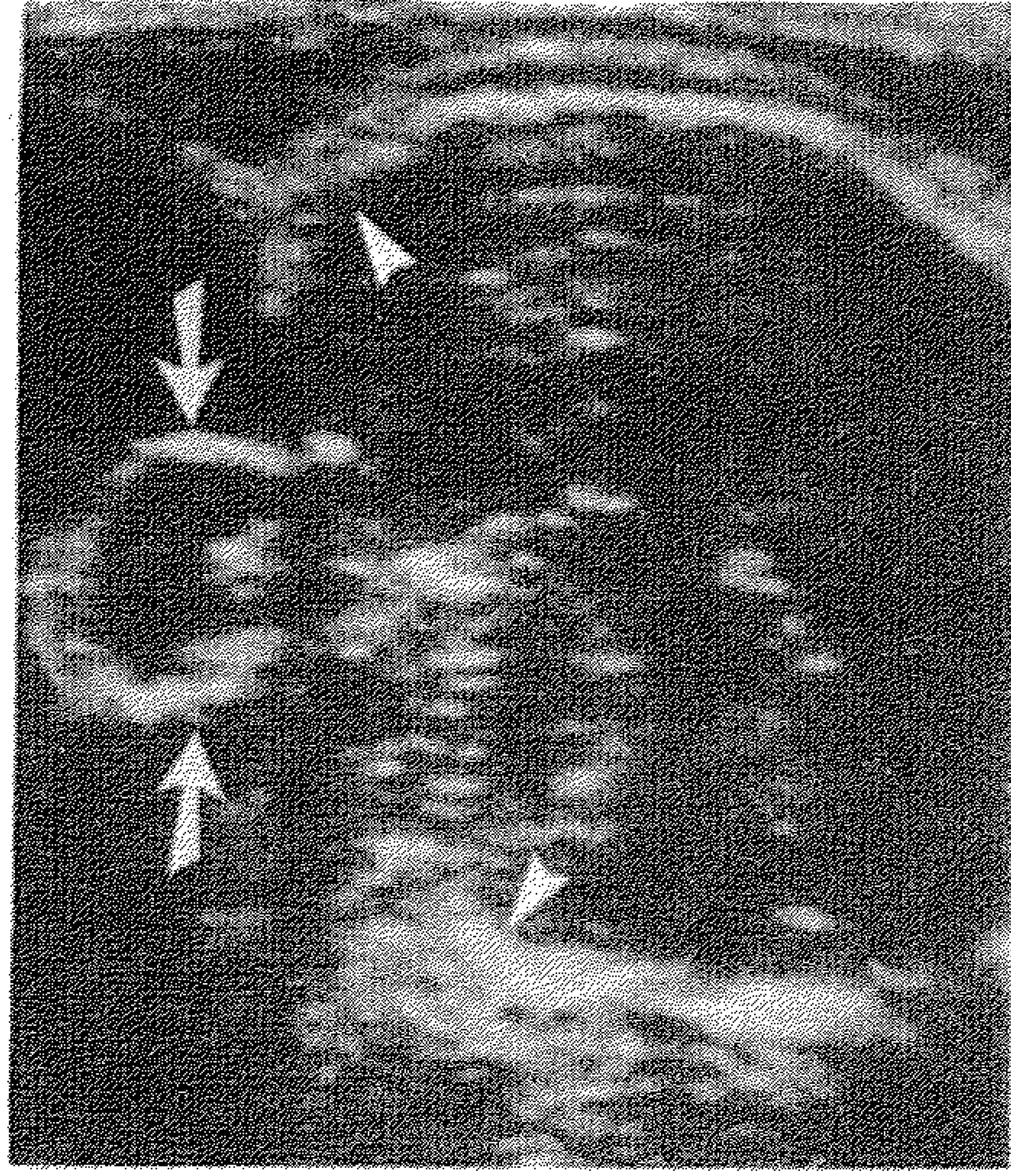
الفتحة في العظم القذالي صغيرة، تنتؤ السحايا فقط عبر تلك الفتحة (**قيلة سحائية**) لكن إذا كان العيب كبيراً، فإنّ جزءاً من الدّماغ يمكن أن يتبارز عبر الفتحة إلى ضمن الكيس السحائي وقد يبرز جزءٌ من البطين كذلك عبر هذه الفتحة (الشكلان 36.19 و37.19) ويعرف التشوهّان الأخيران **بالقيلة السحائية الدّماغية وموه القيلة السحائية الدماغية**، على التوالي. تحدث هذه العيوب بنسبة 2000/1 ولادة.



الشكل 36.19: آ–**د**. أنماط مختلفة لانفتاق الدّماغ بسبب التَعَظّم الشّاذ للجمجمة.

اختراج الدّماغ Exencephaly يتميز بفشل انغلاق الجزء الرّأسي من الأنبوب العصبي، ولذا فإنّ قَبْو vault الجمجمة لا يتشكّل، تاركاً الدّماغ المشوّه مكشوفاً. يتنكّس هذا النسيج فيما بعد، ويشكّل كتلة من النسيج النّخري necrotic. يدعى هذا العيب **انعدام الدّماغ anencephaly**، أما جذع الدّماغ فيبقى سليماً (الشكل 38.19آ وب). ولما كان الجنين تعوزه آلية البلع، لذلك يتميز الشّهران الأخيران من الحمل بوجود **مَوَه السّلى hydramnios**. ويمكن تمييز هذا الشذوذ على التصوير الشعاعي، إذ يكون قبو الجمجمة غائباً. انعدام الدّماغ شذوذ شائع (500/1) ويحدث عند الذكور بمعدّل أكثر بأربعة أضعاف من الأناث. وكما في السّنسنة المشقوقة فإنّ 70% من هذه الحالات يمكن الوقاية منها بأن تتناول المرأة 400 ميكروغرام من حمض الفوليك folic acid كل يوم قبل الحمل وأثناءه.

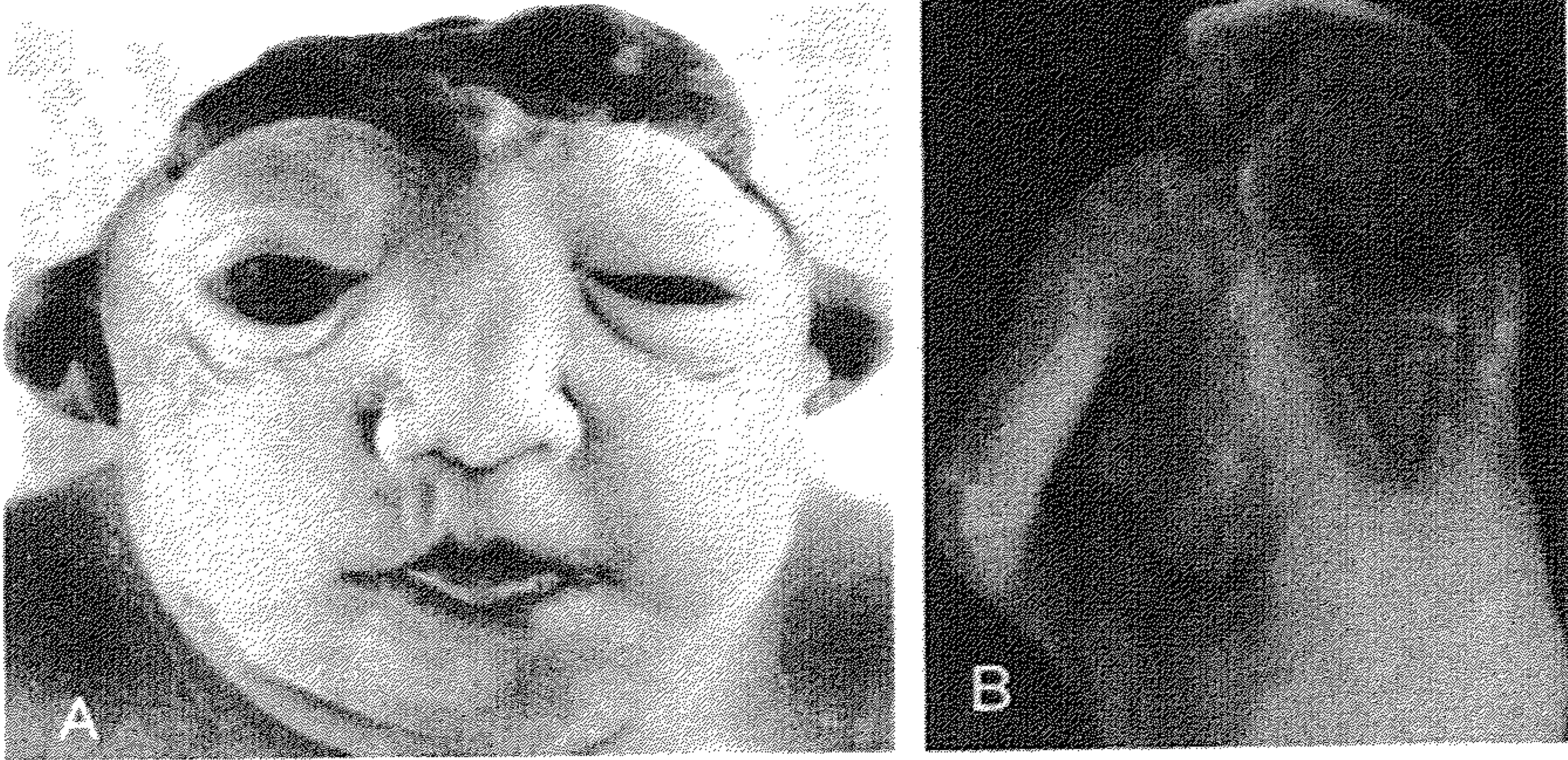
موه الرّأس Hydrocephalus بتميز بتجمّع شاذ للسّائل النّخاعي ضمن الجهاز البُطيني. يكون مَوَه الرأس عند الولدان في معظم الحالات بسبب انسداد **مَسَال سيلفيوس aqueduct of Sylvius** (تضيّـــق المَسَال). وهذا يمنع السّائل النّخاعي في البطينين الجانبيين والثالث من





الشكل 37.19: صورة بالفائق الصوت (**الأعلى**) وصورة ضوئية (**الأسفل**) لطفل مصاب بقيلة سحائية دماغية. حُدِّد العيب بفائق الصوت في الشهر السّابع من الحمل وأصلح بعد الولادة. يُظهِرُ فائق الصوت النسيجَ الدّماغيَ (*الأسهم*) ممتداً عبر العيب العظمي في الجمجمة (*رؤوس الأسهم*).

المرور إلى البطين الرّابع ومن هناك إلى الحيّز تحت العنكبوتية **subarachnoid space**، حيث يُمتصّ. ولذا يتراكم السّائل في البطينين الجانبيين ويضغط على الدّماغ وعظام الجمجمة، ولما كانت الدّروز القحفية لم تندمج بعد، فلذلك تَعْرُض الأحياز بينها وتتوسع. عندما يتمدّد الرّأس في الحالات الشديدة، يصبح النسيج الدّماغي والعظام رقيقة، ويمكن أن يكون الرأس كبيراً جداً (الشكل 39.19).



الشكل 38.19: آ. طفل مصاب بانعدام الدّماغ, منظر أمامي. يحدث هذا الشذوذ بنسبة (1500/1 ولادة) ويموت الطفل عادة خلال أيّام بعد الولادة. **ب**. طفل مصاب بانعدام الدِّماغ مع سنسنة مشقوقة في القطع الرقبية والصدرية, منظر خلفي.



الشكل 39.19: طفل مصاب بموه الرأس الوخيم، ولما كانت الدروز القحفية لم تنغلق بعد، لذا يؤدي ضغط السّائل النخاعي المتراكم إلى كبر الرأس، وإلى ترقّق عظام الجمجمة والقشرة المخيّة.

تشوّه آرنولد كياري Arnold-Chiari malformation هو انزياح ذنبـي وانفتاق للبنـى المخيّة عبر الثّقبة العظمى foramen magnum. يحدث تشوّه آرنولد كياري فعلياً في

كل حالة سنسنة مشقوقة كيسيّة spina bifida cystica. وعادة ما يترافق بموه الرّأس.

صغَر الرّأس (صَعَل) Microcephaly وفيه يكون قَبْو القحف أصغر من الطبيعي (الشكل 40.19) ولما كان حجم القحف يعتمد على نمو الدّماغ، فالعيب الأصلي هو في نماء الدّماغ. وأسباب هذا الشذوذ مختلفة، يمكن أن تكون وراثية (صبغية جسدية متنحية) أو بسبب أذيّات قبل الولادة مثل العدوى أو تناول أدوية أو ماسخات أخرى. ويحدث اختلال في النماء العقلي في أكثر من نصف الحالات.

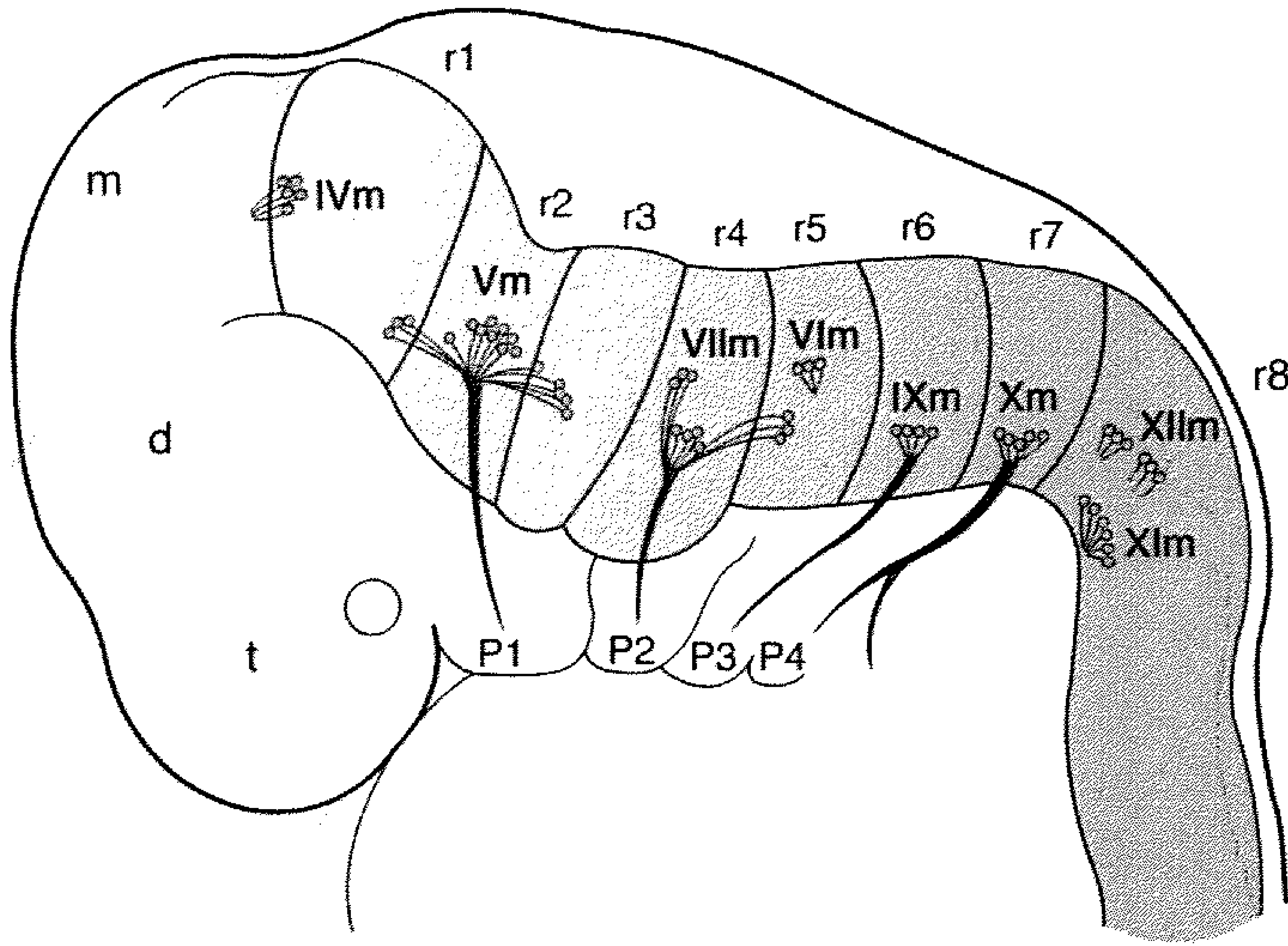


الشكل 40.19: طفل مصاب بصغر الرّأس. يُسبِّب هذا الشذوذ ضعف نمو الدّماغ, لذا غالباً ما يتصاحب بتخلّف عقلي.

عَدوَى الجنين بداء المقوسات toxoplasmosis، ويمكن أن يؤدي إلى تكلّس مخي، أوتخلّف عقلي، أومَوَه الرّأس أو صغر الرأس. وكذلك فإنّ التعرّض للأشعة أثناء المراحل الباكرة من النماء يمكن أن يُحدثَ صغر الرّأس. يمكن أن يُسبّب فرط الحرارة الناجمة عن عَدوى أمومية أو بسبب حمّام السّاونا (حمام تعريقي) السنسنة المشقوقة واختراج الدّماغ Exencephaly.

الشذوذات المذكورة سابقاً هي الأخطر، وقد لا تتوافق مع الحياة. ويمكن أن تحدث

عيوب أخرى عديدة في الجهاز العصبـي المركزي CNS من دون تظاهرات خارجية. ومثال ذلك: الجسم الثفنـي الذي يمكن أن يغيب جزئياً أو كليّاً دون اضطراب وظيفي كبير. وبطريقة مماثلة فإنّ الغياب الجزئي أو التّام للمخيخ يمكن أن يؤدي إلى مجرّد اضطراب خفيف في التناسق coordination. ومن ناحية أخرى يمكن أن لا تترافق حالات التخلّف العقلي الوخيم مع **شذوذات دماغية** يمكن تمييزها من الناحية المورفولوجيّة. يمكن أن ينجم التخلّف العقلي عن شذوذات وراثية جينية (مثال متلازمة داون وكلاينفلتر) أو بسبب التعرّض للماسخات بما في ذلك عناصر العدوى (الحصبة الألمانية، الفيروس المضخّم للخلايا، داء المقوّسات) وهناك سبب هام في حدوث التخلّف العقلي هو **إدمان الوالدة للكحول**.



الشكل 41.19: طُرُز التقطّع segmentation patterns في الدّماغ والأدَم المتوسّط الّذي يظهر في حوالي اليوم (25) من النّماء. يُقسَم الدّماغ المؤخّـر (الخطّ الخشن المرقّط) إلى ثمـان قُسيمات معينيّة rhombomeres (*r1* إلى *r8*) وتُعطي هذه البنـى المنشأ للأعصاب القحفية المحرّكة (*m*). *P1 - P4* الأقواس البلعومية (الخيشوميّة)، *t* الدّماغ الانتهائي. *d* الدماغ البيني، *m* الدّماغ المتوسّط.

الأعصاب القحفيّة Cranial Nerves

تظهر مع الأسبوع الرّابع من النماء جميع نوى الأعصاب القحفية وهي 12 نواةً. تنشأ جميعها عدا العصبين الشّمي (I) والبصري II من جذع الدّماغ، ومن بين هذه الأعصاب

كلها فإن العصب المحرّك للعين III هو الذي ينشأ فقط خارج ناحية الدّماغ المؤخّر. تُؤسّس في الدّماغ المؤخّر، مراكزُ التكاثر في الظّهارة العصبية ثمان قطع محدّدة، هي القُسيماتُ المعينية. تعطي هذه القسيمات المعينية المنشأ للنوى المحرّكة للأعصاب القحفية IX, VII, VI, V, IV XII, XI, X, (الشكلان 17.19 و41.19) ويبدو أنّ تأسيس هذا الطرز التقطّعي يُوجَّه من قبل الأديم المتوسط المُجَمَّع في جسيدات somitomeres تحت الظهارة العصبية المُغَطية.

تتوضع العصبونات المحرّكة للنوى القحفية ضمن جذع الدّماغ، بينما تتوضع العقد الحسيّة خارج الدّماغ، ولذا فإنّ تنظيم الأعصاب القحفية مماثل تشريحياً لتنظيم الأعصاب النّخاعية مع أنّ الأعصاب القحفية لا تحتوي كلّها ألیافاً محركة وحسيّة معاً (الجدول 1.19، الصفحتان 565-564).

تنشأ العقد الحسية للعصب القحفي من **اللوحاءات placodes الأديمية الظاهرة وخلايا العرف العصبي**. تشمل اللوحاءاتُ الأديمية الظاهرة اللّوحاءات الأنفيةَ، والسّمعيةَ وأربعة **لوحاءات فوق الخيشومية epibranchial placodes** المتمثلة بثخانات أديمية ظاهرة ظهرانية بالنسبة للأقواس البلعومية (الخيشومية) (الجدول 2.19، ص 567)، (انظر الشكل 2.15). تُشارك اللوحاءات فوق الخيشومية في عقد أعصاب الأقواس البلعومية (X, IX, VII, V). تشتق العقد اللاّوديّة parasympathetic ganglia (الصّادرة الحشوية) من خلايا العرف العصبي، وتُحمَلُ ألیافها بوساطة الأعصاب القحفية X, IX, VII, III (الجدول 1.19).

الجهاز العصب المُستقل Autonomic Nervous System

يمكن تقسيم الجهاز العصبي المستقل من الناحية الوظيفية إلى جزئين هما: **الجزء الودّي sympathetic** في الناحية الصدرية القطنية **والجزء اللاودي parasympathetic** في الناحيتين الرأسية والعجزية.

الجملة العصبية الودية SYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

تهاجر الخلايا الناشئة في **العرف العصبـــي** في الأسبوع الخامس من النّاحية الصدرية على جانبـــي النخاع باتجاه الناحية خلف الأبهر الظهري dorsal aorta (الشكل 42.19)

الجدول 1.19 مناشئ الأعصاب القحفية وتركيبها

العصب القحفي	الناحية الدماغية	النمط[a]	التعصب
الشمّي I	الدماغ الانتهائي	SVA	الظهارة الشمية (الشم)
البصري II	الدماغ البيني	SSA	الشبكية (البصر)
المحرّك للعين III	الدماغ المتوسّط	GSE	العضلات: المستقيمة العلوية والسفلية والإنسية، المائلة السفلية
		GVE العقدة الهدبية	العضلة الرافعة للجفن العلوي.
القوقعي IV	الدّماغ التّالي (مخارج الدماغ المتوسط)	GSE	العضلة المائلة العلوية.
الثلاثي التوائم V	الدّماغ التالي	GSA عقدة الثلاثي التوائم	الجلد، الفم، عضلات الوجه، الأسنان، الثلثان الأماميان للسان.
		GVA عقدة الثلاثي التوائم	استقبال الحس العميق، الجلد، عضلات، مفاصل.
		GVA مُحرك خيشومي	عضلات المضغ، الضرسية اللامية، البطن الأمامي لذات البطنين، موترة شراع الحنك، والبطن الخلفي لذات البطنين.
المبعّد VI	الدّماغ التالي	GSE	العضلة المستقيمة الوحشية.
	الدّماغ التالي	SVA العقدة الرّكبيّة	الذوق في الثلثين الأماميين للّسان.
		GSA (العقدة الركبية)	الجلد، الصماخ السمعي الظاهر.
		GSA (العقدة الركبية)	الثلثان الأماميان للّسان.
		SVE محرّك خيشومي	عضلات التعبير الوجهي، الركابية، الإبرية اللامية، البطن الخلفي لذات البطنين.
		GVE	الغدد تحت الفك السفلي، تحت اللسان والغدد الدمعية.
القوقعي الدهليزي VIII	الدِّماغ التالي	SSA العقد الدهليزية والحلزونية	الأنفاق الهلالية القُريبة، الكُييس (التوازن).
			العضو الحلزونـي لكورتـي (السَّمع).
اللسانـي البلعومي IX	الدماغ البصلي (البصلة)	SVA العقدة السفلية	الثلث الخلفي للسان (الذوق).
		GVA (العقدة العلوية	الغدة النكفية، الجسم والجيب السُباتيان، الأذن الوسطى.
		GSA العقدة السفلية	الأذن الظاهرة.

الجدول 1.19: *تابع*

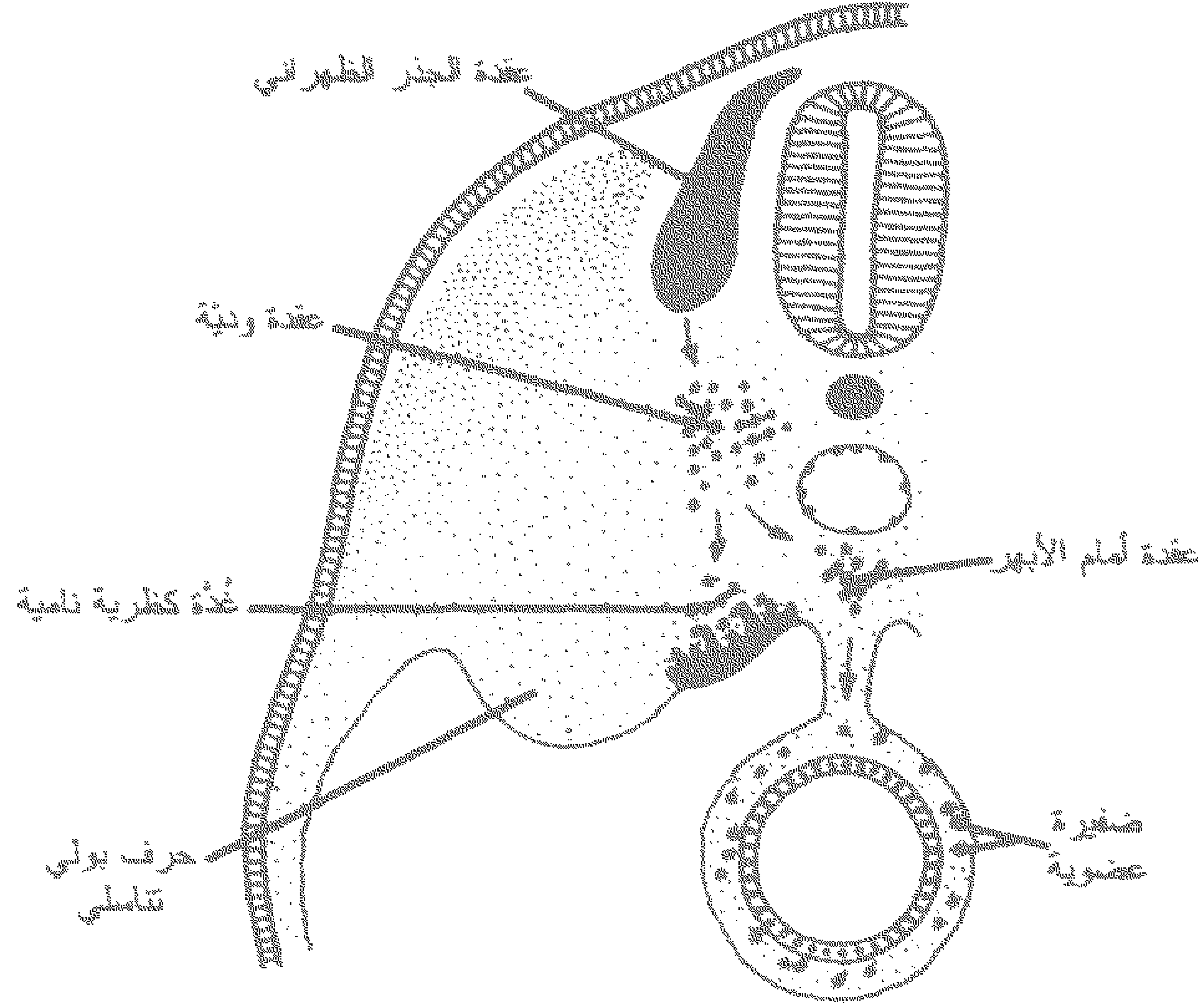
العصب القحفي	الناحية الدماغية	النمط[a]	التعصب
		SVE المحرّك الخيشومي	الإبرية البلعومية.
		GVE العقدة الأذنية	الغدة النكفية.
المبهم X	الدماغ البصلي (البصلة)	SVA العقدة السفلية	الحنك ولسان المزمار (الذوق).
		GVA العقدة العلوية	قاعدة اللسان، البلعوم، الحنجرة، الرغامى، القلب،المريء، المعدة، الأمعاء.
		GSA العقدة العلوية	الصماخ السمعي الظاهر.
		SVE المحرّك الخيشومي	العضلات الداخلية للحنجرة، الثلثان العلويان للمريء.
		GVE العقد عند أو قرب الحشا	الرغامى، القصبات، الجهاز الهضمي، القلب.
الإضافي النخاعي	الدماغ البصلي (البصلة)	SVE المُحرِّك الخيشومي	العضلات القصبية الترقوية الخشائية أي القترائية وشبه المنحرفة.
		GSE	الحنك الرخو، البلعوم (مع X).
تحت اللسان XII	الدماغ البصلي (البصلة)	GSE	عضلات اللّسان (عدا الحنكية اللسانية).

[a] SVA وارد حشوي خاص Special Visceral Afferent، SSA وارد جسدي خاص S Somatic Af, SVE صادر حشوي خاص, GVE صادر حشوي عام Genera lGVE، GSE صادر جسدي عام، GSA وارد جسدي عام، GVA وارد حشوي عام.

وتشكّلُ هنا سلسلةً في الجانبين من عقد ودية مرتّبة بطريقة قُطعية متصلة ببعضها بألياف عصبية طولانية. وتشكّل معاً السلاسل الودية على جانبـــي العمود الفقري، تهاجر الأرومات العصبية neuroblasts ومن موضعها في الصدر باتجاه الناحيتين الرقبية والقطنية العجزية، فتمتد السلستان الوديتان إلى كامل طولهما. مع أنّ العقد تكون في البداية مرتبة قطعياً، لكنَّ هذا الترتيب يختفي لاحقاً، ولاسيّما في الناحية الرقبية، باندماج العقد.

تهاجر بعض الأرومات العصبية الودية أمام الأبهر لتشكّل **العقد أمام الأبهرية preaortic ganglia** مثل **العقد البطنية celiac** و**المساريقية mesenteric**. وتهاجر خلايا وديّة أخرى إلى

القلب والرئتين والجهاز الهضمي، بينما تعطي المنشأ **للضفائر العضوية الودية sympathetic organ plexuses** (الشكل 42.19).



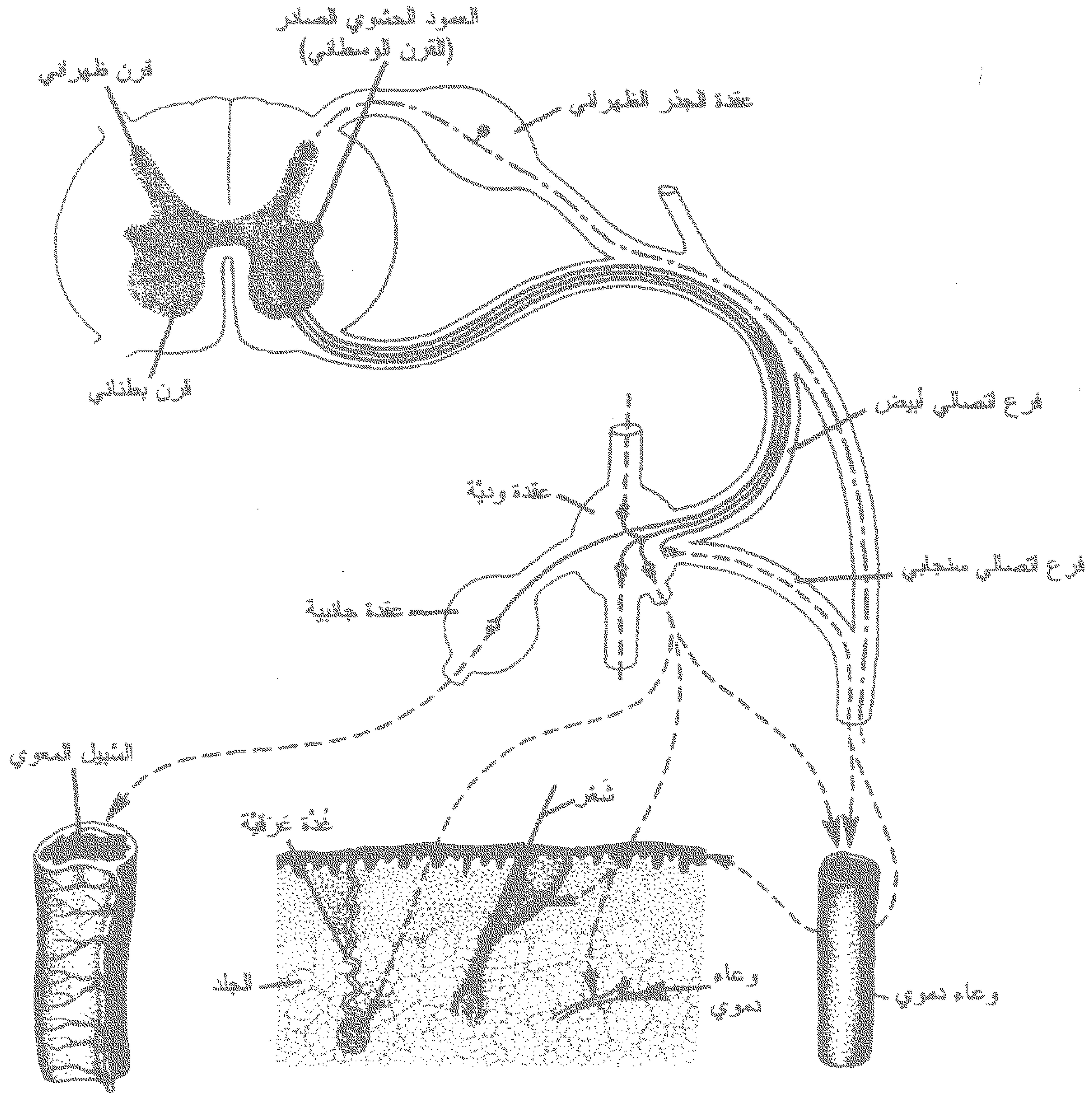
الشكل 42.19: تَشكُل العقد الودية. يهاجر جزء من الأرومات العصبية الودية باتجاه اللّحمة المتوسّطة التكاثرية لتشكّل لّب الغدة فوق الكلوة suprarenal (الكظرية).

وحالما تَتأسَّس السلاسل الودّية تخترق الألياف العصبية الناشئة في **العمود الحشوي الصادر visceroefferent column** (القرن المتوسّط) للقطع الصدرية القطنية (T1-L1-2) من النخاع التـــي تخترق عقد السلسلة (الشكل 43.19). تتشابك synapse بعض هذه الألياف العصبية في المستويات نفسها في **السلسلة الودية** أو تمرّ عبر السلسلة إلى العقد أمام الأبهرية أو إلى العقد الجانبية (الشكل 43.19) وتعرف باسم **الألياف السابقة للعقد preganglionic fibers**، ولها غمد ميالينـــي وتنبّه خلايا العقد الودّية. وبمرورها من الأعصاب النخاعية إلى العقد الودّية، تتشكّل **الفروع الموصّلة البيضاء white communicating rami**، ولما كان العمود الحشوي الصادر يمتد من القطعة الصدرية الأولى إلى القطع القطنية الثانية أو الثالثة من النخاع فقط، فالفروع البيضاء موجودة فحسب في هذه المستويات.

الجدول 2.19: مشاركات خلايا العرف العصبـــي واللوحاءات placodes في عقد الأعصاب القحفية

العصب	العقدة	المنشأ
المحرّك للعين III	الهدبية (صادر حشوي)	العرف العصبـــي عند موصل الدماغ المقدّم والدّماغ المتوسّط.
الثلاثي التوائم V	الثلاثي التوائم (صادر عام)	العرف العصبـــي عند موصل الدّماغ المقدّم والدماغ المتوسط - لوحاء الثلاثي التوائم.
الوجهي VII	العلوية (وارد عام وخاص)	العرف العصبـــي للدماغ المؤخر. اللوحاء فوق الخيشومية الأولى.
	السفلية (الرُّكبيّة)(وارد عام وخاص)	اللوحاء فوق الخيشومية الأولى.
	الوتدية الحنكية (صادر حشوي)	العرف العصبـــي للدماغ المؤخر.
	تحت الفك السفلي (صادر حشوي)	العرف العصبـــي للدماغ المؤخر.
الدهليزي القوقعي VIII	السمعية (القوقعية) (وارد خاص)	اللوحاء السمعية.
	الدهليزية (وارد خاص)	اللوحاء السمعية - العرف العصبـــي للدماغ المؤخر.
اللسانـــي البلعومي IX	العلوية (وارد خاص وعام)	العرف العصبـــي للدماغ المؤخر.
	السفلية (صخرية) وارد خاص وعام	اللوحاء فوق الخيشومية الثانية.
	السمعية (صادر حشوي)	العرف العصبـــي للدماغ المؤخر.
المبهم X	العلوية (وارد عام)	العرف العصبـــي للدماغ المؤخر.
	السفلية (عقد) (وارد خاص وعام)	العرف العصبـــي للدماغ المؤخّر. اللوحاءات الثالثة والرابعة فوق الخيشومية.
	المبهمية اللاّوديّة (حشوية صادرة)	العرف العصبـــي للدماغ المؤخّر.

إنّ محاوير axons خلايا العقد الودية **والألياف التالية** للعقد ليس لها غمد مياليني، فهي إمّا أن تمرّ إلى مستويات أخرى من السلسلة الودية أو أن تمتد إلى القلب، والرئتين، والجهاز المعوي (*الخطوط المقطّعة* في الشكل 43.19). وهناك ألياف أخرى هي الفروع الموصّلة السنجابية، تمر من السلسلة الودية إلى أعصاب نخاعيّة ومن هناك إلى الأوعية الدموية المحيطية والشّعر والغدد العرقية. أما **الفروع الموصّلة السنجابية** فموجودة في جميع مستويات في النخاع.

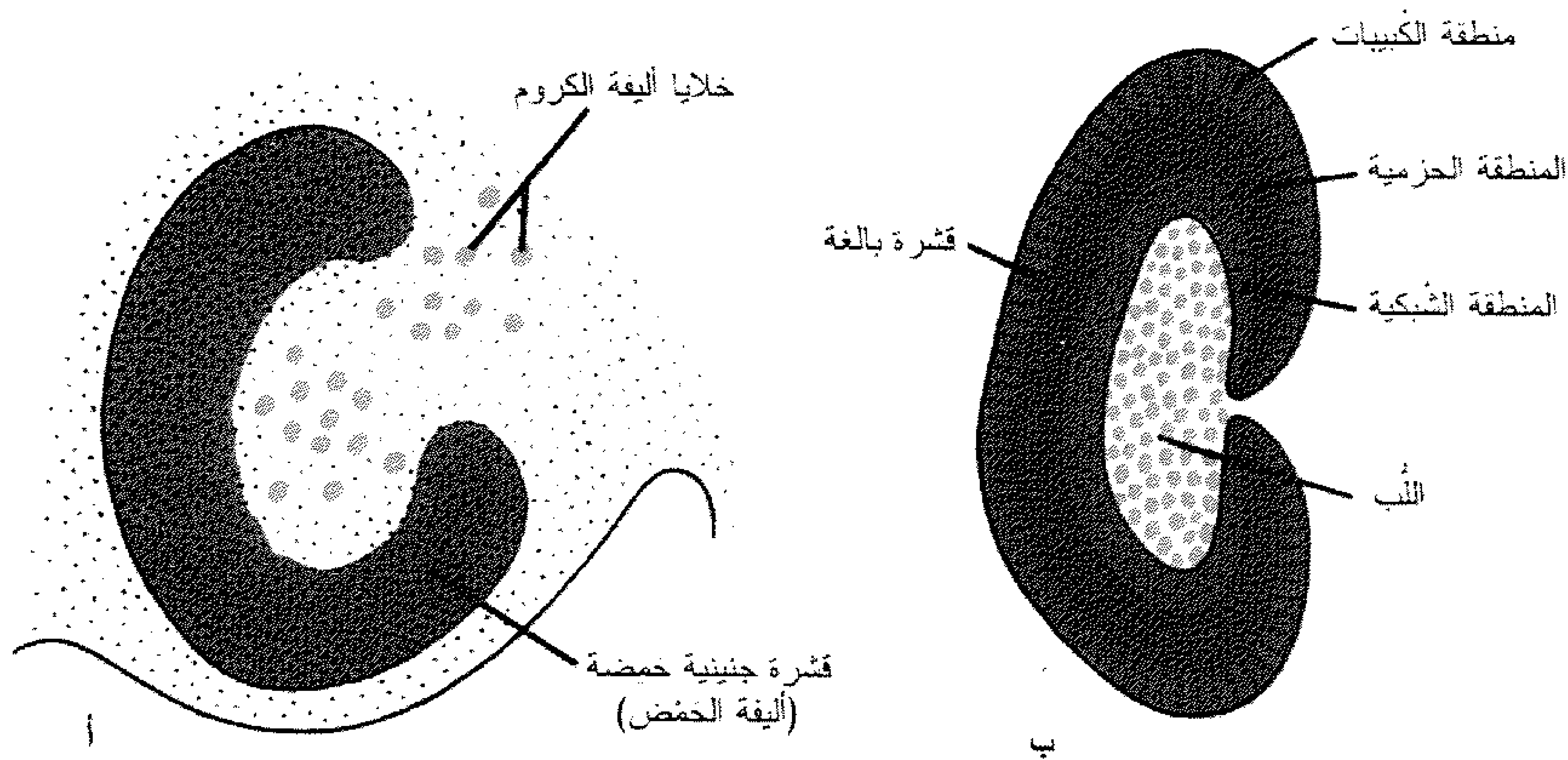


الشكل 43.19: علاقة الألياف العصبية السابقة للعقد والتالية للعقد من الجهاز العصبي الودي بالأعصاب النُّخاعيّة. لاحظ منشأ الألياف السّابقة للعقد في العمود الحشوي الصّادر من النخاع.

الغدّة الكظرية Suprarenal gland

تتنامى الغُدَّة الكظرية من مكوّنين هما: (آ) جزء أديمي متوسطي يشكّل **القشرة cortex** و(ب) جزء أديمي ظاهر، يشكّل **اللّب medulla**. وتبدأ خلال الأسبوع الخامس من النماء، خلايا المتوسّطة بين جذر المساريق والمنسل gonad المتنامي، بالتكاثر وتخترق اللحمة المتوسّطة المستبطنة (الشكل 42.19) وهنا تتمايز إلى أعضاء حَمِضَة acidophilic (أليفة للحمض) التـي ستشكّل **القشرة الجنينية** أو **القشرة البدائية primitive cortex** للغدة الكظرية.

(الشكل 44.19آ)، وبعد فترة قصيرة من ذلك تقوم موجةٌ ثانية من الخلايا المتوسّطة باختراق اللّحمةَ المتوسطةَ وتحيط كتلةَ الخلايا الحَمضة (الأليفة للحمض) الأصلية. هذه الخلايا أصغر من الموجودة في الموجة الأولى وتُشكّل القشرة النهائية للغدة فيما بعد (الشكل 44.19آ وب). تتقهقر القشرة الجنينية بسرعة بعد الولادة عدا طبقتها الخارجية السطحية التـــي تتمايز إلى المنطقة الشبكية reticular. ولا يتحقق تركيب القشرة عند البالغ حتـــى البلوغ.



الشكل 44.19: آ. الخلايا الحَمضَة (أليفة الحمض) (الوديّة) مخترقة القشرة الجنينية لغدة الكظر. **ب**. لاحقاً في النماء: تحيط القشرةُ النهائية باللّب تماماً بدرجة تقريبية.

بينما تتشكل القشرة الجنينية، تغزو الخلايا الناشئةُ في الجملة الودية (**خلايا العرف العصبـــي**) وجهَهَا الإنسي، حيث تنتظم في حبال وعناقيد. وتعطي هذه الخلايا المنشأَ للّبِّ الغدة الكظرية. وهي تتلوّن باللون البنـــي المصفّر عند تلوينها بأملاح الكروم ولذلك تدعى **الخلايا أليفة الكروم chromaffin cells** (الشكل 44.19). وتتبعثر الخلايا أليفة الكروم على نطاق واسع عبر الجنين خلال الحياة الجنينية،، لكن هناك مجموعة وحيدة مستديمة هي في لب الغدد الكظرية عند البالغ.

الجملة العصبية اللاودية

PARASYMPATHETIC NERVOUS SYSTEM

تُعطي العصبوناتُ في جذع الدماغ والناحية العجزية من النخاع المنشأَ للألياف اللاودية

السّابقة للعقد. وترحل الألياف من النوى في جذع الدماغ بوساطة **الأعصاب المحرّك للعين (III) والوجهي VII واللّساني البلعومي IX والمبهم X**. تنشأ الألياف التالية للعقد من عصبونات (عُقد) مشتقّة من **خلايا العرف العصبي** وتمرّ إلى البنى التي تعصبها (ومثال ذلك حدقة العين، الغدد اللعابية، الأحشاء).

علاقات سريرية CLINICAL CORRELATES

تضخّم القولون الخلقي (داء هيرشبرنغ)

Congenital Megacolon (Hirschsprung Disease)

ينجم عن فشل العقد اللاوديّة في التشكّل في جدار جزء من القولون والمستقيم بأكملها بسبب فشل هجرة خلايا العرف العصبي. يعود سبب معظم الحالات العائلية لداء هيرشبرنغ إلى طفرات في ***الجين RET gene*** الذي يرمّز لمُستَقبل التيروزين كيناز في غشاء الخلية. وهذا الجين الموجود على الصبغي 10q11 أساسي (ضروري) لهجرة خلايا العرف. وأمّا لَجين ligand هذا المُستَقبل فهو عامل النمو التغذوي العصبي المشتق من **خلية دبقية lial cell-derived neurotrophic growth factor (GDNF)** المُفرَز من خلايا اللّحمة المتوسّطة التي تهاجر من خلالها خلايا العرف. تنظّم تأثرات لَجين المُستقبل عندئذ هجرةَ خلايا العرف. ولذا إنْ وُجدت بعض الشذوذات في المُستقبل، تتثبط الهجرة ولا تتشكّل عقد لاوديّة في الباحات المُصابة. يصاب المستقيم في جميع الحالات تقريباً، ويصاب المستقيم والسين عند حوالي 80% من الرضّع المصابين. ويصاب القولون المعترض والنازل عند حوالي 10-20%. يتوسّع القولون فوق الناحية المصابة التي لها قطر صغير بسبب التقلّص التَوَتُّري للعضل اللاَّمُعَصَّب.

ملخّص Summary

ينشأ **الجهاز العصبي المركزي CNS** في الأديم الظاهر ويظهر على شكل صفيحة عصبية عند الخط المتوسّط في الأسبوع الثالث (الشكل 1.19). بعد تَطَوّي حواف الصّفيحة، تتقارب **الطّيات العصبية** واحدة إلى الأخرى عند الخط المتوسّط لتندمج في **الأنبوب العصبي** (الشكلان 2.19 و3.19). تنغلق النهاية القحفية في اليوم (25)

تقريباً، وتنغلق النهاية الذنبية في اليوم (27)، ويشكل الجهاز العصبـــي المركزي عندئذ بنية أنبوبية مع جزءٍ رأسيٍ عريضٍ هو **الدماغ**، وجزءٍ ذنبـــي طويلٍ هو **النخاع**. يؤدي فشل الأنبوب العصبـــي في الإنغلاق إلى عيوبٍ مثل **السنسنة المشقوقة** (الشكلان 15.19 و16.19) **وانعدام الدِّماغ** (الشكل 38.19) وهي عيوب يمكن الوقاية منها بتناول حمض الفوليك.

يتميز **النُّخاع (الحبل النُّخاعي)** الذي يشكّل النهاية الذنبية من الجهاز العصبـــي المركزي **بالصفيحة القاعدية** التـــي تحتوي **العصبونات المُحرّكة motor neurons**, **والصفيحة الجناحية** لأجل **العصبونات الحسية**, **والصّفيحة القاعيّة floor والصّفيحة السّقفية roof** كصفائح موصلة بين الجانبين (الشكل 8.19). يُوجّه ***SHH*** القنفذ الصوتـــي باتجاه بطنانـــي الأنبوبَ العصبـــي في ناحية النخاع ويُحرِّض الصفيحتين القاعية والقاعدية. تُعبِّرُ **البروتينات المُخلّقة للعظم 4 و7** في الأديم الظاهر اللاعصبي، وتحافظ على تعبير PAX3 وPAX7 وتنظّمه باتجاه الأعلى في الصفيحتين الجناحية والسقفية.

يتألّف **الدّماغ**، الذي يُشكّل الجزء القحفي من الجهاز العصبـــي المركزي أصلاً من ثلاثة حويصلات هي: الدماغ المؤخّر، والدّماغ المتوسّط، والدماغ المقدّم.

يقسم **الدّماغ المؤخّر** rhomencephalon إلى: (آ) الدّماغ البَصَلي، الّذي يشكّل البصلة السيسائية (لهذه الناحية صفيحة قاعدية للعصبونات الصَّادرة الجسدية والحشوية، وصفيحة جناحية للعصبونات الواردة الجسدية والحشوية) (الشكل 18.19) وإلى (ب) **الدماغ التّالي** مع صفيحتيه النموذجيتين القاعدية (الصادرة) والجناحية (الواردة) (الشكل 19.19) وتتميز صفيحة هذا الحويصل الدماغي كذلك بتشكّل **المخيخ** (الشكل 20.19) وهو مركز التناسق للوضعة والحركة، والجسر وهو مسلك الألياف العصبية بين النخاع والقشرتين المخيّة والمخيخية (الشكل 19.19).

الدّماغ المتوسّط، يشابه النخاع مع الصَّفيحتين القاعدية الصادرة والجناحية الواردة. تُشكِّل الصفيحة الجناحية للدماغ المتوسّط الصّوار الأمامي والصّوار الخلفي colliculi كمحطّات تبديل relay stations لمراكز المنعكس البصري والسّمعي، على التوالي (الشكل 23.19).

الدّماغ البَيْنـــي diencephalon هو الجزء الخلفي من الدماغ المقدّم forebrain، ويتألف

من صفيحة سقفية roof plate رقيقة وصفيحة جناحية ثخينة يتنامى فيها **المهاد thalamus والوطاء hypothalamus** (الشكلان 24.19 و25.19). يشارك الدماغ البينـــي في تشكيل الغدّة النخامية، التـــي تتنامى كذلك من جيبة راتكة Rathke's pouch (الشكل 26.19). تشكّل جيبةُ راتكة **النخاميةَ الغدّية adenohypophysis**، **والفص الوسطاني**، **والجزء الحدبـــي pars tuberalis**. ويشكّل الدماغ البينـــي **الفص الخلفي**, **والنّخامية العصبية neurohypophysis** التـــي تحتوي الدِبْق العصبـــي neuroglia والتـــي تستقبل الألياف العصبية من الوطاء.

الدِّماغ الانتهائي telencephalon الأكثر منقارية rostal بين الحويصلات الدماغية، يتألف من اندلاقين outpocketings خارجيين جانبيين، هما **نصفا الكرة المخية** وجزء متوسّط. هو **الصّفيحة الانتهائية lamina terminalis** (الشكل 27.19). تستخدم الصفيحة الانتهائية من قبل الصّوارات commissures كمسالك توصيلية للحزم الليفية بين نصفي الكرة المخيّة الأيمن والأيسر (الشكل 30.19). إنَّ نصفّي الكرة المخيّة، هما في الأصل، جيبان خارجيّان صغيران (الشكلان 24.19 و25.19) يتمددان ويُغطّيان الوجه الجانبـــي للدماغ البيني، والدماغ المتوسط والدّماغ التّالي (الأشكال 26.19 و28.19) تتقارب في النهاية، النواحي النووية للدّماغ الانتهائي لتُصبح على تماس وثيق مع الموجودة في الدّماغ البينـــي (الشكل 27.19).

يمتد الجهاز البطيني الذي يحتوي السائل النخاعي، من لمعة النخاع إلى البطين الرابع في الدماغ المؤخّر rhombencephalon، وعبر القناة الضيقة في الدماغ المتوسّط، إلى البطين الثالث في الدماغ البيني. وعن طريق ثقبتـــي مونرو foramina of Monro يمتد الجهاز البطينـــي من البطين الثالث إلى البُطينات الجانبية لنصفي الكرة المخية. يُنتج السائل النخاعي في الضفيرة المشيموية للبطينات الثالث والرابع والجانبين. يمكن أن تؤدي إعاقة السّائل النخاعي في جملة البطينات أو الحيّز تحت العنكبوتية لحدوث موه الرأس hydrocephalus.

يجري إطراز الدماغ على طول محور أمامي خلفي (قحفي ذنبي) ومحور ظهرانـــي بطنانـــي (إنسي وحشي). تسيطر ***الجينات HOX*** على إطراز المحور الأمامي الخلفي في الدماغ المؤخّر وتُعيّن هوية القُسيم المُعَيْنـــي rhombomere. وتحتوي عوامل انتساخ أخرى تحتوي ميادين متماثلة homeodomain تُعيِّن طراز المحور الأمامي الخلفي في ناحيتـــي الدماغ

المقدّم والدماغ المتوسّط، تشمل ***LIM1*** وكذلك ***OTX2***. وهناك مركزان آخران للتنظيم، هما **الحافة العصبية الأمامية anterior neural ridge وبرزخ الدّماغ المؤخّر rhomboencephalic isthmus**، يفرزان **FGF-8**، الذي يعمل كآمرٍ محرِّض لهذه النّواحي. واستجابة لعامل النمو هذا تقوم النهايةُ القحفية للدماغ المقدّم بتعبير BF1 التـــي تُنظّم نماء الدّماغ الانتهائي، ويعبر البرزخ **الجينات أينغريليد engrailed genes** التـــي تنظّم تمايز المخيخ وسقف الدّماغ المتوسّط. ولما كانَ يعمل على كلّ نواحي الجهاز العصبـــي المركزي CNS فإنّ **SHH** أي القنفذ الصوتـــي المفرز من الصفيحة أمام القردة prechordal plate والقردود notochord، يوجّه نواحي الدماغ المقدّم والدماغ المتوسط باتجاه بطناني. تقوم **البروتينات المُخَلّقة للعظم 4 و7**، والمُفَرَزَة من الأديم الظّاهر اللاّعصبي، على تعبير الجينات الظهرانية dorsalizing genes وتحافظ عليها.

مشاكل للحل

1. *كيف تتشابه الأعصاب القحفية والأعصاب الشوكية؟ وكيف تختلف؟*
2. *في أي مستوى يجب إجراء البزل النخاعي؟ ما الأسباب التـــي تجعل ذلك ممكناً من وجهة نظر علم الجنين؟*
3. *ما الأسس الجنينية لمعظم عيوب الأنبوب العصبـــي؟ هل يمكن تشخيصها قبل الولادة؟ هل توجد أيّ وسائل للوقاية منها؟*
4. *أظهر التصوير بالفائق الصوت قبل الولادة أنّ الجنين كبيرُ الرأس مع توسّع البطينين الجانبيين. بماذا تُدعى هذه الحالة، وما الّذي يمكن أن يُسبّبها؟*

قراءات مقترحة

Chiang C. et al: Cyclopia and defective axial patterning in mice lacking *sonic hedgehog* gene function. *Nature* 383:407. 1996.

Cohen MM, Sulik KK: Perspectives on holoprosencephaly: Part II. Central nervous system, craniofacial anatomy, syndrome commentary, diagnostic approach, and experimental studies. *J Craniofac Genet Dev Biol* 12:196, 1992.

Cordes SP: Molecular genetics of cranial nerve development in mouse. *Nat Rev Neurosci* 2:611, 2001.

Dehart DB, Lanoue L, Tint GS, Sulik KK: Pathogenesis of malformations in a rodent model for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet* 68:328, 1997.

Gavalis A, Krumlauf R: Retinoid signaling and hindbrain patterning. *Curr Op Genet Dev* 10:380. 2000.

Geelen JAG, Langman J: Closure of the neural tube in the cephalic region of the mouse embryo. *Anat Rec* 189:625, 1977.

Hinrichsen K, Mestres P, Jacob HJ: Morphological aspects of the pharyngeal hypophysis in human embryos. *Acta Morphol Neerl Scand* 24:235, 1986.

Hu D, Helms JA: The role of sonic hedgehog in normal and abnormal craniofacial morphogenesis. *Dev* 126:4873, 1999.

LeDouarin N, Fontaine-Perus J, Couly G: Cephalic ectodermal placodes and neurogenesis. *Trends Neurosci* 9:175, 1986.

LeDouarin N, Smith J: Development of the peripheral nervous system from the neural crest. *Annu Rev Cell Biol* 4:375, 1988.

Le Mantia AS, Bhasin N, Rhodes K, Heemskerk J: Mesenchymal epithelial induction mediates olfactory pathway formation. *Neuron* 28:411, 2000.

Loggie JMH: Growth and development of the autonomic nervous system. *In* Davis JA, Dobbing J (eds): *Scientific Foundations of Pediatrics*. Philadelphia, WB Saunders, 1974.

Lumsden A, Krumlauf R: Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 274:1109, 1996.

Lumsden A, Sprawson N, Graham A: Segmental origin and migration of neural crest cells in the hindbrain region of the chick embryo. *Development* 113:1281, 1991.

Muller F, O'Rahilly R: The development of the human brain and the closure of the rostral neuropore at stage 11. *Anat Embryol* 175:205, 1986.

Muller F, O'Rahilly R: The development of the human brain from a closed neural tube at stage 13. *Anat Embryol* 177:203, 1986.

O'Rahilly R, Muller F: The meninges in human development. *J Neuropathol Exp Neurol* 45:588, 1986.

Rodier PM, Reynolds SS, Roberts WN: Behavioral consequences of interference with CNS development in the early fetal period. *Teratology* 19:327, 1979.

Roessler E, et al.: Mutations in the human *sonic hedgehog* gene cause holoprosencephaly. *Nat Genet* 14:357, 1996.

Rubenstein JLR, Beachy PA: Patterning of the embryonic forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 8:18, 1998.

Sakai Y: Neurulation in the mouse: 1. The ontogenesis of neural segments and the determination of topographical regions in a central nervous system. *Anat Rec* 218:450, 1987.

Schoenwolf G: On the morphogenesis of the early rudiments of the developing central nervous system. *Scanning Electron Microsc* 1:289, 1982.

Schoenwolf G, Smith JL: Mechanisms of neurulation: traditional viewpoint and recent advances. *Development* 109:243, 1990.

Shimamura K, Rubenstein JLR: Inductive interactions direct early regionalization of the mouse forebrain. *Development* 124:2709, 1997.

Tanabe Y, Jessell TM: Diversity and patterning in the developing spinal cord. *Science* 274:1115, 1996.

Watkins-Chow DE, Camper SA: How many homeobox genes does it take to make a pituitory gland? *Trends Genet* 14:284, 1998.

Wilkie AOM, Morriss-Kay GM: Genetics of craniofacial development and malformation. *Nat Rev Genet* 2:458, 2001.

القسم الثالث

الملحق

الملحق

الإجابات عن المشاكل المطروحة

Answers to Problems

الفصل الأول

1. السبب الأشيع لحدوث اضطراب شاذ في عدد الصّبغيّات هو عدم الانفصال nondisjunction أثناء الانتصاف meiosis أو الانقسام الفتيلي mitosis. وتفشل الصبغيّات لأسباب غير معروفة في الانفصال أثناء انقسام الخلية. يؤدي عدم الانفصال أثناء الانتصاف I أو II إلى أنّ نصف الأعراس ليس لها نُسخة أخرى والنصف الآخر له نسختان من الصبغي. إذا حدث الإخصاب بين عُرس يعوزه صبغي وعرس آخر سوي، ينتج عُرس أحادي الصِّبغي monosomy. وإذا حدث بين عرس له نسختان وآخر سوي، ينجم عن ذلك تثلُّث الصِّبغي trisomy. تثلّث الصَّبغي 21 (متلازمة داون) هو الشذوذ العددي الأشيع وهو يؤدي لحدوث عيوب خلقية (تأخر عقلي، سِحنة شاذة، تشوهات قلبية) وينجم عادة عن عدم انفصال في الأم وكثيراً ما يحدث عند أطفال أعمار أمهاهن أكثر من (35) عاماً، مما يعكس حقيقة أنّ خطر عدم الانفصال الانتصافي يزداد مع تقدّم عمر الأم. وهناك حالات تثلّث صِبْغي أخرى تؤدي إلى متلازمات نماء شاذ تشمل

الصبغيات 8 و9 و13 و18. إن حالات أحاد الصِّبغي monsomy التـــي تصيب الصبغيات الجسدية مميتة، لكن يتوافق أُحاد الصِّبْغي X (متلازمة تورنر) مع الحياة وعادة ما تكون هذه الحالة (في 80%) نتيجة عدم الانفصال أثناء إنتصاف صبْغيات الأب وتتميز بالعقم، والقامة القصيرة والرقبة الوتراء webbing of the neck، وعيوب أخرى. يمكن للتنْميط النووي لخلايا الجنين والتـــي يُحصل عليها ببزل السَّلى أو بخزعة الزغابات المشيمائية (انظر العلاقات السريرية في الفصل 7) أن يكشف الشذوذات الصبغية قبل الولادة.

2. تتحطم الصِّبغيات أحياناً ويمكن لِقطَعِها أن تخلُق حالات أحاد الصبغي أو تثلّث الصبغي الجزئي أو تصبح مرتبطة (إزفاء translocated) إلى صبغيات أخرى. إنّ انتقال جزء من الصّبغي 21 إلى الصبغي 14، على سبيل المثال، يُشكل حوالي 4% من حالات متلازمة داون. ويمكن للصبغيّات كذلك أن تتبدّل بحدوث طفرات mutations في جينات مفردة. يزداد خطر الشذوذات الصبغيّة عندما يكون عمر الأم والأب فوق الخامسة والثلاثين عاماً.

3. تحدث الفسيفسائيّة mosaicism عندما يكون لدى الشخص خطّان خلويان أو أكثر اشتقت جميعها من لاقحة zygote وحيدة، لكنها ذات خصائص وراثية (جينية) مختلفة. يمكن للخطوط الخلوية المختلفة أن تنشأ عن طفرة أو بسبب عدم انفصال انتصافي أثناء التشطّر cleavage، كما في بعض حالات متلازمة داون.

الفصل الثاني

1. يحدث العقم في حوالي 2% من الزيجات. والسبب الرئيسي للعقم عند النساء هو انسداد الأبواق (الأنابيب الرحمية) بسبب التندُّب الناجم عن أمراض التهابية حوضية متكررة. أما السبب الرئيسي عند الرجال فهو تعداد النّطاف المنخفض. يمكن لتقنيّات الإخصاب في المختبر (IVF) أن تتغلّب على هذه المشاكـــل، مع أنّ نسبة النجاح منخفضة (حوالي 20%).

2. إنّ الأمراض الالتهابية الحوضية، مثل داء السّيلان، هي السبّب الرئيسي لانسداد الأنابيب

الرحمية (البوقين). ومع أنّ المريضة قد تشفى، لكنّ التندّب يُغلِق لمعة الأنابيب ويمنع مرور النّطاف إلى الخليّة البيضيّة ويمنع الخلايا البيضية من الوصول إلى جوف الرّحم. يمكن لتقنيات الإخصاب في المختبر IVF أن تتغلب على هذه المشكلة بإخصاب الخلايا البيضيّة للمرأة بزرعها ونَقْلها إلى رحمها لِغرسها. وأما الطرق البديلة، مثل نقل الأعراس ضمن الأنابيب الرحمية gamete intrafallopian transfer (GIFT) ونقل اللاقحة zygote ضمن الأنابيب الرحمية (ZIFT). فهي غير ممكنة، إذ تتطلب هاتان التقنيتان وجود أنابيب رحمية سالكة.

الفصل الثالث

1. يُعرف الأسبوع الثانــي بأسبوع المُزدَوَجات لأنّ الأرومة الغاذية تتمايز إلى طبقتين هما: الأرومة الغاذية المخلوية والأرومة الغاذية الخَلَوية وكذلك تتمايز الأرومة المضغيّة إلى طبقتين هما: الأديمة الفوقانيّة (الأديم الظّاهر) epiblast والأُريمة التحتانيّة (الأديم الباطن) hypoblast وينشطر الأديم المتوسّط خارج الجنين إلى طبقتين هما: الجَنَبة الحشوية splanchnpleure والجنبة الجسديّة somatopleure، ويتشكّل جوفان هما الجوف السّلوي amniotic وجوف الكيس المحّي yolk sac.
2. ليس واضحاً لماذا لا ترفض أجهزة الأم محصول الحَمْل. اقترحتْ دراساتٌ حديثة أنّ إفراز جزيئات كابتة للمناعة، مثل السيتوكينات وبروتينات، وتعبير مستضّدات غير مميّزة لمُعَقّد توافق نسيجي كبير major histocompatibility complex، تحمي محصول الحمل من الرّفض. تقوم في بعض الحالات استجابات مناعية أمومية بتأثيرات معاكسة للحمل، كما في بعض حالات أمراض المناعة الذّاتية. ولذا فإن المصابات بالذئبية الحمامية لديهن قدرة إنجابية ضعيفة ولديهن قصة إجهاضات عفوية عديدة. ولم يظهر على نحو قطعي أنّ أضداد الأم يمكن أن تُسبِّب عيوباً ولادية.
3. يكون النسيج الأرومي الغاذي trophoblastic tissue في بعض الحالات هو النسيج الوحيد في الرّحم، والخلايا التــي يُشتَق منها الجنين إمّا غائبة أو موجودة بأعداد صغيرة. يُصْطلح على تسمية هذه الحالة بالرّحى العداريّة hydatidiform mole، والتــي تفرز

مُوَجِّهَة الغدد التناسلية المشيمائيّة البشرية (hCG) بسبب منشئها من الأرومة الغاذية، وتُحاكي المراحل البدئية من الحمل. تُجَهض معظم الرحى باكراً أثناء الحمل، لكن يمكن أن تستمر الرحوات التـــي تحتوي على بقاوات remnants من جنين، إلى الأُثْلوث trimester الثانـــي من الحمل. وإذا ما تُركَت قطع من الأرومة الغاذية في الرحم بعد الإجهاض العفوي أو الاستخراج الجراحي للرّحى يمكن للخلايا أن تستمر بالتكاثر وتُشكّل أوراماً تُعرف بالرحى الغزوية invasive mole أو السَرَطانة المَشيمائيّة choriocarcinoma. ولما كان النماء الباكر للأرومة الغاذية تُسيطر عليه (تتحكم به) جينات الوالد (الأب)، لذلك يعتقد أنّ منشأ الرحوات Hydatidiform mole يمكن أن يكون من إخصاب بيضة دون نواة.

4. التشخيص المرجَّح هو حمل منتبذ في النّفير uterine tube، والذي يمكن تأكيده بفائق الصوت (إيكو). يحدث الإنغراس في النفير بسبب الانتقال العسير للأقّحة، ويمكن أن يكون نتيجة التندُّب الحاصل. وكما في متلازمة داون، يزداد معدّل حدوث الحمل المنتبذ إذا كان عمر الأم فوق الخامسة والثلاثين عاماً.

الفصل الرابع

1. لسوء الحظّ، يؤثّر استهلاك كميّات كبيرة من الكحول في أيّ مرحلة من الحمل، وتُؤثّر تأثيراً عكسياً على نماء الجنين. تكون المرأة في هذه الحالة، قد عَرِّضت الجنين خلال الأسبوع الثالث من الحمل (على افتراض أنّ الإخصاب حدث في منتصف الدّورة الطّمثية) في وقت تشكّل المعيدة gastrulation. وهذه المرحلة عُرضَةٌ على نحوٍ خاص للأذيّة بوساطة الكحول ويمكن أن يؤدي ذلك إلى متلازمة الجنين الكحولي (تخلّف عقلي، سحنة شاذّة) (انظر الفصل 7). ومع أنّ متلازمة الجنين الكحولي أشيع في ذُرِّيّة الأمهات الكحوليات، فإنّه لم تُحدَّد مستويات آمنة من تركيز الكحول في الدّم بالنسبة للتخلّق المضغي embryogenesis. ولما كان الكحول يسبِّب عيوباً ولادية وهو السبب الرئيسي للتَخلّف العقلي فتنصح المرأة التـــي تخطّط للحمل أو التـــي قد حملت لتوّها أن تمتنع مطلقاً عن تناول الكحول.

2. يرجّح أن تكون هذه الكتلة ورماً مَسْخياً teratoma عجزياً عصعصياً. تنشأ هذه الأورام كبقاوة للتَلَم البدئي primitive streak، في الناحية العجزية عادة. يشير مصطلح الورم المسخي إلى حقيقة أنّ الورم يحتوي أنماطاً مختلفة من النسج، ولما كان مشتقاً من التَّلَم، الذي يحتوي خلايا من الطبقات المنتشة الثلاثة جميعها، لذلك يمكن أن يحتوي نسجاً ذات منشأ من الأديم الظّاهر،أوالأديم المتوسّط، أوالأديم الباطن. تشيع مثل هذه الأورام عند الإناث بمقدار ثلاثة أضعاف شيوعها عند الذكور.

3. الطفل مصاب بشكل وخيم من خلل التكوّن الذّنبـــي caudal dysgenesis يُدعى الخَيْلانيّة sirenomelia (شبيه بعروس البحر). الخيلانيّة التـــي تحدث بدرجات مختلفة، يمكن أن تحدث بسبب شذوذات في تكّون المعيدة في القطع الذنبيّة. وقد أُصطُلِحَ بداية على تسميتها بالتقهقر الذّنبـــي regression، لكن من الواضح أنّ البنـــى لا تتقهقر، فهي ببساطة لم تتشكّل أصلاً. وكذلك تُعرف بعدم التخلّق الذّنبـــي agenesis وعدم التخلّق العجزي. وتتميز الخيلانيّة بدرجات مختلفة من الثنـــي flexion، والانقلاب inversion والتدوير الوحشي lateral rotation، وأحياناً اندماجِ الطرفين السُّفليين، وعيوبٍ في الفقرات القطنية والعجزية، وعدم التخلّق الكلوي، ورتق الشّرج imperforate anus، ولا تكوُّن agenesis البنـــى التناسلية الباطنة عدا الخصى والمبيضين. وسببها غير معروف وهي تحدث بأسلوب فُرادي sporadically، غير أنها أكثر ما تُشاهد بين مواليد الأمهات السُكريات.

4. هذا المريض مصاب بمتوالية التّجانب الأيسر left-sided laterality ويجب تقييمه بحثاً عن عيوب أخرى إضافية. يحدث التَّجَانُب sidedness في وقت تشكّل التَّلَم البدئي (تَكَوُّن المُعيدة) ويُنَظّم بالجينات، مثل القُنفذ الصوتـــي sonic hedgehog (SHH) والجينات العقدية nodal، التـــي تصبح مُقيّدةً في تعبيرها. يتصاحب الاعتكاس الجزئي partial reversal لعدم التناظر asymmetry الأيسر – الأيمن غالباً بوجود عيوب أخرى أكثر من حالة اللاّتناظر التام (انقلاب الوضع Situs inverus).

الفصل الخامس

1. يُعدُّ النماء أثناء الأسبوع الثالث إلى الثامن عملية حَرِجة لأنّه يحدث أثناء تشكّل مجموعة الخلايا المسؤولة عن تشكّل العضويّة، وأثناء تشكّل المناشم البدئيّة primordial للأعضاء. تبدأ المعيدةُ في المراحل الباكرة من الأسبوع الثالث، بإعطاء الخلايا التـــي تُشكّل الطبقات المنتشة germ layers الثلاثة المسؤولة عن تَخلُّق الأعضاء. وأمّا في المراحل المتأخرة من الأسبوع الثالث فيبدأ تمايز الجهاز العصبـــي المركزي، وعلى مدى الأسابيع الخمسة التالية، ستتشكّل جميع مناشم الأجهزة العضوية الكبرى. تتكاثر في هذه الأوقات، الخلايا بسرعة وتحدث الإشارات الحاسمة الخلوية — الخلوية. هذه الظواهر حسّاسة على نحوٍ خاص للتمزّيق disruption بوساطة عوامل خارجية، مثل المخاطر البيئيّة، والعوامل الدوائيّة، ومعاقرة المخدّرات. وبذلك يمكن أن يؤدي التعرّض لمثل هذه العوامل إلى شذوذات تُعرِف بالعيوب الولاديّة أو التشوّهات الخلْقيّة.

الفصل السادس

1. يُدعى فرط السائل السّلوي مَوَه السَّلَى hydramnios، ويكون السّبب في 35% من الحالات مجهول السّبب، وهناك مُعدّل وقوع عالٍ (25%) عند الأمهات السُكريات ويحدث أيضاً بوجود عيوب ولادية تعيق عملية البلع عند الجنين مثل رتق المريء esophageal atresia وانعدام الدّماغ anencephaly.
2. لا ليست على صواب. فالمشيمة لا تعمل كحاجز تام، ويمكن للعديد من المركّبات أن تمرّ بحرية، لاسيما المواد الأليفة للشَّحم lipophilic، مثل الطولوين والكحول. وأكثر من ذلك، ولا تكون المشيمة نامية تماماً في المراحل المبكرة من الحمل، ويكون الجنين سريع التأثّر (عُرضة للأذية). وكذلك تكون هذه الاسابيع الباكرة حسّاسة جداً للأذية الناجمة عن مركبات مثل الطولوين الّذي يسبّب الاعتلالَ المضغيَ الطولويني.

الفصل السابع

1. تُسبب عيوبُ الأنبوب العصبي، مثل السِّنسنة المشقوقة وغياب الدّماغ، ارتفاعاً في

مستويات ألفا فيتوبروتين (AFP)، وتُسبِّب عيوباً بطنية مثل انشقاق البطن gastroschisis والقيلة السُرِّيّة omphalocele. وترتفع مستويات AFP في مصل الأم أيضاً، ولذا يمكن استخدامها كاختبار تَحَرٍّ يُؤكّد ببزل السَّلى. ويستخدم التصوير بالفائق الصوت لتأكيد التشخيص.

2. لمّا كانت متلازمة داون شذوذاً صبغياً ينجم في الغالب عن تَثَلُّث الصبغي -21 (انظر الفصل 1)، فيمكن اللجوء لتحليل الصِّبغيات في خلايا يمكن الحصول عليها ببزل السَّلَى أو بخزعة الزغابات المشيمائيّة (ChorionicVillusSampling). وتفيد خزعة الزغابات المشيمائية أي CVS في الحصول على كميّات كافية من الخلايا لإجراء التحليل المباشر، بينما يجب زرع الخلايا المجموعة ببزل السّلى والذي لا يجرى عادة قبل الأسبوع 14 من الحمل، لمدة أسبوعين تقريباً للحصول على أعداد كافية من الخلايا. احتمال خطر فَقْد الجنين بعد خزعة الخلايا المشيمائية CVS هو 1%، وهو ضعفُ النسبة بعد بزل السّلى.

3. تعدُّ حالة الجنين أمراً حاسماً وأساسياً في تدبير الحمل والولادة والعناية بعد الولادة. فحجمه وعمره ووضعه أمور هامة في تحديد موعد الولادة وطرزها. وكذلك معرفة ما إذا كانت توجد عيوبٌ ولاديةٌ أمر هامٌ للتخطيط للرعاية بعد الولادة. يمكن تحديد الفحوصات اللازمة لتحديد حالة الجنين بمعرفة القصة المرضية للأم والعوامل التـــي تزيد الاختطار، مثل التعرّض للمواسخ teratogens، والشذوذات الصبغية في أيٍّ من الوالدين، وعمر الأم المتقدّم، أو ولادة طفل سابق مُصاب بعيب ولادي.

4. العوامل التـــي تؤثّر على فعل الماسخ هي آ- النّمط الجينـــي للأم ومحصول الحمل. ب- جرعة التعرّض للعنصر ومدة ذلك، ج- مرحلة التَخَلُّق الجنينـــي عندما حدث التعرّض. وتحدث معظم التشوهات الكبيرة أثناء الفترة المضغيّة (فترة الإمساخ) teratogenic period، وهي فترة الأسبوع الثالث إلى الثامن من الحمل. ومع ذلك فإن المراحل السابقة لهذه الفترة بما في ذلك الفترة السّابقة للانغراس preimplantation، وبعد الأسبوع الثامن (الفترة الجنينيّة) تبقى فترات حسّاسة. فالدماغ على سبيل المثال، يبقى حسّاساً للأذية خلال كامل الفترة الجنينية ولا توجد مرحلة في الحمل بمنأى عن خطر الأذية الماسخة.

5. المرأة على صواب في أنَّ الأدوية يمكن أن تكون ماسخة، ففرط الحرارة، كذلك يُعْرَف

بأنّه السّبب في حدوث عيوب الأنبوب العصبــي (السنسنة المشقوقة وغياب الدّماغ في هذه المرحلة من الحمل). ولذلك يجب الموازنة ما بين خطر قدرة الإمساخ للعامل الخافض للحُمَّى مع احتماله الضعيف للإمساخ، مثل جرعة منخفضة من الإسبرين، مقابلَ خطر فرط الحرارة (الحُمّى). ومن المثير الملاحظة أنّه قد حدثت تشوهات مع فرط الحرارة بسبب السّاونا. ولا تتاح معلومات حول فرط الحرارة الناجمة عن الجهد والعيوب الولاديّة، ولكن الفاعلية الفيزيائية الشديدة (جري الماراثون) ترفع درجة حرارة الجسم بوضوح ويجب تجنُّبها أثناء الحمل.

6. لما كان أكثر من 50% من الحمول غير مخطّط لها، فعلى النساء في سنّ الإنجاب أن يتناولن (400 µg) (ميكروغرام) من حمض الفوليك يومياً، للوقاية من عيوب الأنبوب العصبي. إذا لم تتناول المرأةُ الفولات وكانت تُخَطِّط (تنوي) للحمل، فعليها أنْ تبدأ التزّود بحمض الفوليك قبل شهرين من الحمل وتتابع تناوله خلال فترة الحمل. حمض الفوليك غير سام حتــى بالجرعات العالية ويمكنه الوقاية مما يزيد عن 70% من عيوب الأنبوب العصبي. ويمكنه الوقاية من عيوب الجذع المخروطي conotruncal القلبــي والفلوح clefts الوجهية.

7. إنَّ مخاوف المرأة مصدوقة، إذ إنَّ رُضَّع الأمهات المصابات بالداء السّكّري المعتمد على الأنسولين لديهم معدّل وقوع زائد للعيوب الولادية، بما في ذلك طيف واسع من الشذوذات الصغيرة والكبيرة. إنّ وضع الأم تحت سيطرة استقلابيّة دقيقة باستخدام حُقَن أنسولين متعددة قبل الحمل يُنْقِص بوضوح من معدّل حدوث الشذوذات ويُقَدّم فرصة كبيرة لحدوث حمل طبيعي سوي. ويحدث سيناريو مشابه عند المرأة المصابة ببيلة الفينيل كيتون (PKU). إنَّ التدبيرُ الدقيقُ لِمَرَض هؤلاء المريضات قبل الحمل يُلْغي على نحوٍ فعلي خطر العيوب الخلقية في الذُريّة. تؤكد هاتان الحالتان على الحاجة للتخطيط للحمل وتَجنُّب التَعَرُّض للماسخات المحتملة، لاسيما أثناء الأسابيع الثمانية الأولى من الحمل، وهو الوقت الذي تحدث فيه معظم العيوب.

الفصل الثامن

1. الدروز sutures القحفية هي نواحي ليفيّة بين العظام المُسطّحة للجمجمة وتُعرف النواحي الغشائية بين العظام المسطّحة باسم اليوافيخ fontanelles، وأوسعها هو اليافوخ الأمامي (البقعة الليّنة). تسمح هذه الدروز واليوافيخ بما يلي: آ- تَقَوْلُب الرأس عند مروره عبر قناة الولادة. و ب- نمو الدّماغ. يستمرّ نمو الجمجمة بعد الولادة وطالما يكبر الدّماغ، ويكون نموه أعظمياً خلال السّنتين الأوليتين من الحياة. ويؤدي الإنغلاق المُبْتسَر (المُبكّر) لأحد الدروز أو أكثر (تعظّم الدروز الباكر) إلى تشوهات في شكل الرأس، بحسب الدروز التـــي تعظّمت باكراً. يتصاحب تعظّم الدروز الباكر غالباً مع عيوب هيكلية أخرى، وتشير الدلائل إلى أنّ هناك عواملَ وراثيةً (جينية) هامة في التسبّب بحدوثه (انظر الجدول 1.8 ص 214).
2. غالباً ما تتصاحب عيوب العظام الطويلة والأصابع بتشوهات أخرى ويجب إجراء فحص فوري وشامل لجميع الأجهزَة. تُدعى العيوبِ التـــي تحدث في الوقت نفسه وبسببٍ مشتركٍ بالمتلازمات، والشذوذات الطَرَفِيّة، ولاسيما في الكعبرة والأصابع، وهي مُكَوِّناتٌ شائعة في مثل هذه المجموعات. لابدَّ تشخيص المتلازمات لتحديد الاختطارات المستقبلية الرّاجعة وفي نَصح الوالدين حول الحمول التالية.
3. تشكُّل الفقرات عملية معقّدة تتضمن النموَ والاندماجَ للجزء الذّنبـــي لأحد البضعات العظمية sclerotome مع الجزء الرأسي (القحفي) لبضعة عظمية مجاورة. وليس مدهشاً أن تحدث أخطاء وتؤدي إلى اندماجات وازديادٍ أو نقصٍ في عدد الفقرات (متلازمة كليبل – فيل Klippel-Feil). يتشكّل في بعض الحالات نصف الفقرة فقط (فقرة نِصْفيّة)، ممّا يؤدي لعدم تناظر وانحناء جانبـــي للعمود (جَنَف scoliosis). يمكن أن تحدث في جينات HOX التـــي تُنَمِّط الفقرات طفرات تتسبّب بعدم تشكّل جزء من فقرة بطريقة سليمة. وكذلك يمكن أن ينشأ الجنف عن ضعفٍ في عضلات الظهر.

الفصل التاسع

1. تشتق الخلايا العضلية من النواحي الظهرية الوحشية والظهرية والإنسية للجُسيدة somite.

تُعبّر الخلايا الظهرية الوحشية MyoD وتهاجر باكراً لتشكّل عضلات القُسيم السّفلي hypomeric muscles. وتتضمن هذه العضلاتُ عضلاتِ الطرف وجدارِ الجسمِ. وتعبّر الخلايا الظهرية الإنسية عن Myf5، وتهاجر تحت الخلايا المُشكّلة للقطّاع الجلدي dermatome، وتشكّل عضلاتِ القُسيمِ الخلفي. وهذه هي العضلات الباسطة extensor للعمود الفقري.

2. الغياب الجزئي أو التام للعضلة الصدرية الكبرى، وهو العيب المُسَمّى شذوذ بولاند Poland anomaly، وهو التشخيص المرجَّح، غالباً ما يتصاحب شذوذ بولاند مع قِصَر الأصابع الوسطى (قِصَر الأصابع brachydactyly)، واندماج الأصابع (ارتفاق الأصابع syndactyly). يؤدي فقد العضلة الصدرية الكبرى لخسارة بسيطة في الوظيفة أو لا يؤدي إلى أي خسارة، حيث تُعاوِض العضلات الأخرى.

3. يعتمد إطّرازُ العضلات على النسيج الضام، الّذي يتشكّل من الأرومات الليفية fibroblasts ففي الرأس، مع طرازه المعقّد لعضلات التعابير الوجهيّة، تُوجِّه خلايا العرف العصبي الإطّرازَ، وفي الناحيتين الرقبية والقذالية يُوجِّهَه النسيجُ الضام للجُسيدات، وأما في جدار الجسم والأطراف، فيُوجِّهُهُ الأديم المتوسّط الجُسيدي somatic mesoderm.

4. يُشتق تعصيب العضلات من المستوى الفقري الذي تنشأ منه الخلايا العضلية، ويحافظ على هذه العلاقة بغض النّظر إلى أين هاجرت الخلايا العضلية، ولذا تنشأ الأرومات الليفية المشكّلة للحجاب من القطع الرقبية 3 ,4 ,5 وتهاجر إلى الناحية الصدرية، وتحمل أعصابها معها.

الفصل العاشر

1. إنّ فشل الغشاء الجنبوي الصّفاقي pleuroperitoneal membrane الأيسر في إغلاق القناة التّامورية الصّفاقية في ذلك الجانب مسؤول عن هذا العيب. هذه القناة أكبر في الجهة اليُسرى منها في الجهة اليمنى؛ وتنغلق فيما بعد ولذا قد تتعرض أكثر لحدوث الشذوذات. تُحدّدُ درجة نقص تَنَسُّج الرئتين النّاجم عن الانضغاط بالأحشاء البطنية مصيرَ الرضيع. يتطلب العلاج تصليحاً جراحياً للعيب، وتبذل محاولات لتصحيح التَشَوُّه في الرّحم.

2. العيب هو انشقاق البطن الخِلقي gastroschisis. ويحدث بسبب ضعفٍ في جدار الجسم النّاجم عن تقهقر regression الوريد السّري الأيمن. ولما كانت الأمعاء غير مُغطّاة بالسّلى، لذا يمكن أن تصبح نخرية بسبب تعرّضها للسائل السّلوي. وكذلك قد تنفتل العرى المعوية حول نفسها (الإنفتال volvulus)، ممّا يقطع ترويتها الدموية ويحدث الاحتشاء infarction. لا يتصاحب انشقاق البطن بشذوذات جينيّة أو بتشوهات أخرى. أي إن لَمْ تكُن أذيَّة المعى واسعة جداً فمعدَّلات البقاء جيدة.

الفصل الحادي عشر

1. تُشاهد صورة لأربعة حُجَيْرات في تفريسة فائقة الصوت للقلب. الحجرات مقسومة بالحاجز الأذينـي في الأعلى، وبالحاجز البُطينـي في الأسفل، وبالوسائد الشغافية endocardial cushions المحيطة بالقنوات الأذينية البطينية في الوَحشي. تُشكّل هذه البِنَى معاً صليباً يشاهد كمالُهُ دائماً بالأمواج الفائقة الصوت. ومهما يكن في هذه الحال، فقد يكون هذا الجنين مصاباً بعيب حاجزي بطيني، وهو التشوه القلبـي الأكثر حدوثاً، في الجزء الغشائي من الحاجز septum. ويجب كذلك تفحّص كمال الأوعية الكبيرة بعناية، ولما كان الحاجز الجذعي المخروطي يَقسِم القناتين الأبهرية والرئوية فيجب أن يكون على تماس مع الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين لكي تتنامى هذه البنية بالشكل السّوي (الطبيعي).

2. لما كانت خلايا العرف العصبـي تسهم في معظم نماء الوجه والجزء الجذعي من الحاجز الجذعي المخروطي conotruncal septum، فربما تكون هذه الخلايا قد تمزّقت. يمكن أن تكون خلايا العرف قد فشلَت في الهجرة إلى هذه النواحي، وفشلت في التكاثر، أو قُتلت. إنَّ حمض الريتينويك (فيتامين A) ماسخٌ محتملٌ يستهدف خلايا العرف العصبـي من بين المجموعات الخلوية الأخرى ولما كان الريتينويك فعّال في علاج حبِّ الشباب (العُد) ولما كان العُد شائعٌ عند النّساء الشابّات في سنّ الإنجاب، لذلك يجب الحذر والعناية الشديدة قبل وصف الدواء لهذه الأترابيّة cohort أي لهذه الفئة العمرية الجنسية.

3. نسيج الوسادة الشُغَافيّة أساسي لنماء صحيح لهذه البِنى. توجد في القناة الأذينية البطينية

الأصلية common atrioventricula canal، وسائد شغافية علوية، وسفلية، وجانبيتان، تَقْسِم الفتحة وتشارك في تشكيل الصمامين المترالي mitral والثلاثي الشرف tricuspid في القناتين الأذينية البطينية اليمنـــى واليسرى. وأمّا الوسائد العلوية والسّفلية فهي أساسية لخلق حاجز تام septation للأذينيتين بالإندماج fusion مع الحاجز الأوّل septum primum، وللبُطينين بتشكيل الجزء الغشائي من الحاجز بين البُطينين. يُشكّل نسيج الوسادة في المخروط conus والجذعِ truncus الحاجزَ المخروطيَ الجذعيَ، الّذي ينـــزل حلزونياً ليفصل الأبهر عن القنوات الرئوية، وليندمج مع الوسادة الشغافية السُّفلية ليُتمّم الحاجز بين البُطينين. ولذا فإن أي شذوذ في نسيج الوسادة يمكن أن يؤدي إلى عدد من العيوب القلبية، بما في ذلك العيوب الحاجزية الأذينية والبطينية، وتغيير وضع الأوعية الكبيرة transposition، وشذوذات أخرى في مجرى تدفّق الدّم.

4. تتشكّل سلسلة من الأقواس arches الشريانية حول البلعوم في نماء الجهاز الوعائي للرأس والعنق. وتخضع معظم هذه الأقواس لتبدّلات بما في ذلك التقهقر، عندما تتحوّر modified الطُرز الأصلية. يؤدي اثنان من هذه التبدّلات لصعوبة البلع وهما: آ- القوس الأبهري المزدوج وهنا يستمر جزء من الأبهر الظهرانـــي الأيمن (الّذي يتقهقر في الحالة السوية) ما بين الشريان بين القطِع intersegmental artery السّابع وموصله junction إلى الأبهر الظهرانـــي الأيسر، صانعاً بذلك حلقة وعائية حول المريء، ب- القوس الأبهري الأيمن وفيه يتشكّل الأبهر الصّاعد والقوس الأبهري في الجانب الأيمن، وإذا ما استمر الرّباط الشريانـــي ligamentum arteriosum في مثل هذه الحالات في الجانب الأيسر فهو يمرُّ خلف المريء ويمكن أن يُضيّقُه.

الفصل الثاني عشر

1. لدى هذا الرضيع في الغالب نمط ما من الرّتق الرغامي المريئي tracheoesophageal atreasi. مع ناسور رُغامي مريئي أو من دونه. لا يستطيع الجنين البلع، وهذا يؤدي لحدوث مَوَه السَّلى. ينجم هذا العيب عن التجزؤ partitioning الشّاذ للرُّغامى والمريء بالحاجز الرُّغامي المريئي. غالباً ما تتصاحب هذه العيوب مع تشوهات أخرى تتضمن

معقّداً من الشذوذات الفقرية، ورَتَق الشرج، وعيوباً قلبية وشذوذات كلوية، وعيوباً طَرَفيّة، يعرف VACTERL association.

2. لا ينتج الأطفال الذين ولدوا قبل الشهر السابع من الحمل، كميّات كافية من الفاعل بالسطح (السورفكتانت) لإنقاص التوتر السطحي في الأسناخ alveoli ليسمح بوظيفة رئوية طبيعية (سويّة). تنخمص الأسناخ فيما بعد مما يؤدي إلى متلازمة الضّائقة distress التَنفسيّة. ولقد قامت التحسينات الحديثة في السورفكتانت الإصطناعية بتحسين مآل prognosis هؤلاء الأطفال.

الفصل الثالث عشر

1. الأرجح هو إصابة الطفل بأحد أنماط رتق المريء و/أو الناسور الرغامي المريئي. ينتهي في 90% من هذه الحالات الجزء الدّانــي من المريء في جيب أعور، ويوصل الناسور الجزءَ القاصي مع الرغامى. ينجم مَوه السّلى عن عجز الجنين عن ابتلاع السائل السّلوي وقد يُسبّب رشف السوائل عند الولادة التهاباً رئوياً. ينجم العيب عن التَجَزُّؤ الشاذ للرّتج التنفسي respiratory diverticulum عن المعى الأمامي foregut بالحاجز الرغامي المريئي.

2. التشخيص الأرجح هو القيلة السُريّة omphalocele بسبب فشل الأمعاء المفتوقة في الرجوع إلى جوف البطن في الأسبوع (10) إلى الأسبوع (12) من الحمل. ولما كانت الأمعاء تنفتق بصورة طبيعية إلى ضمن الحبل السُرّي، فهي مغطّاة بالسّلى. وهذه الحالة هي عكس حالة انشقاق البطن، والتــي تنفتق فيها الأمعاء عبر عيب في جدار البطن ولا تكون مغطاة بالسّلى. والمآل Prognoss ليس جيداً، إذ يموت 25% من الرضّع المصابين بقيلة سرية قبل الولادة، ويكون عند 40 إلى 88% منهم شذوذات أخرى مصاحبة ويبدي حوالي 50% شذوذاتٍ صبغيةً. إذا لم توجد عيوب أخرى، يمكن إجراء ترميم جراحي، وتصل نسبة البقيا بأيدٍ خبيرة إلى حوالي 100%.

3. هذه الرضيعة مصابة برتق الشّرج مع ناسور مستقيمي مهبلي، أي جزء من مُعَقّد الرتق الشرجي المستقيمي ويبدو أنّها مصابة برتق شرجي مستقيمي عالٍ، إذ إن الناسور يصل المستقيم إلى المهبل، مما يُفسِّر وجود العِقي (محتوى الأمعاء) في هذه البنية. ربما نجم هذا

العيب عن مذرق cloaca صغير جداً، وبذلك تقاصر الغشاء المذرقي إلى الخلف. وتتسبّب هذه الحالة بانحراف فتحة المعى المؤخّر hindgut إلى الأمام. كلما كان المذرق صغيراً وتراجع للخلف، تنحرف فتحة المعى المؤخر إلى الأمام أكثر، مما يؤدي إلى عيب بمستوى أعلى.

الفصل الرابع عشر

1. الأجهزة الثلاثة التـــي تتشكّل هي سليفة الكلوة pronephros، والكلوة الموسّطة mesonephros، والكلوة التالية metanephros، وتشتق كُلّها من الأديم المتوسّط الوسطانـــي intermediate mesoderm. وهي تتشكّل بالتَتَالي في متوالية قحفية إلى ذنبية. وهكذا تتشكّل سليفة الكلوة في القطع الرقبية في نهاية الأسبوع الثالث غير أنّها رديمّية rudimentary وسرعان ما تتقهقر. تمتد الكلوة المُوسَطة، التـــي تبدأ باكراً في الأسبوع الرابع، من الناحية الصدرية إلى الناحية القطنية العلوية، وهي مجزؤة segmented في قسمها العلوي فقط وتحتوي نبيبات مُفرغة excretory tubules توصلها إلى قناة الكلوة الموسّطة (قناة وولف wolffian duct). تتنكّس هذه الكلوة أيضاً لكن يمكن أن تعمل لفترة قصيرة. وهي الأهم لأنّ النُبيبات والقناة الجامعة تسهم في تشكيل القنوات التناسلية عند الذكر. تشكّل القنواتُ الجامعة قرب الخِصى القُنيّات الصادرة efferent ductules، بينما تشكّل قناة الكلوة الموسَّطة البربخ epididymis والأسْهر ductus deferens والقناة الدّافقة ejaculatory duct. تتقهقر في الأنثى هذه النبيبات والقنوات، إذ تعتمد صيانتها على إنتاج التيستوستيرون. تتوضّع الكلوة التالية في الناحية الحوضية على شكل كتلة من الأديم المتوسط غير المُقطَّع (أرومة الكلية التالية metanephric blastema) التـــي تشكّل الكلوة النهائية. تنمو البراعم الحالبية من القنوات الكلوية الموسّطة وبتماسها مع أرومة الكلوة التالية، تحرِّضها كي تتمايز. تُشكّل البراعمُ الحالبية القنوات الجامعةَ والحالبين، بينما تشكّل أرومة الكلية التالية الكليونات nephrons (الوحدات المُفرغة)، ويتألف كل منها من كُبيبة glomerulus (شعيرات) ونُبيبات كلوية.

2. يتنامى المبيضان والخصيتان في جوف البطن من الأديم المتوسط الوسطانـــي على طول

الحافة البولية التناسلية وينـــزلان كذلك بآليات متشابهة من الموضع الأصلي، ولكنَّ الرحم تمنع هجرة المبيض خارج جوف البطن. أمّا في الذكر فيلصق تكثّفٌ لُحمي متوسط، هو رسَن الخصية gubernaculum (الّذي يتشكّل عند الإناث أيضاً ولكنّه يرتكز إلى الرحم) من القطبَ السُّفليَ (الذنبي) للخصية إلى الناحية الأربية في البدء ، ثمّ إلى التورمات الصفنية scrotal swellings. يتسبب نمو رسن الخصية وانكماشه، مع ارتفاع الضغط ضمن جوف البطن، معاً في نزول الخصية. يُسبّب فشلُ هذه العمليات عدمَ نزولِ الخصية وهو ما يعرف باختفاء الخصية cryptorchism. لدى حوالي 2-3% من الرضّع الذكور الأسوياء خصية غير نازلة وتكون الإصابة في الجانبين في 25% من هذه الحالات. تنـــزل الخصى المختفية خلال العام الأوّل في العديد من هذه الحالات وإذا لم تنـــزل يعتقد أنّ إعطاء التستوستيرون (حيث يعتقد أنّ هذا الهرمون يؤدي دوراً في نزول الخصية) أو الجراحة يمكن أن يكون ضرورياً. يمكن أن تتأثّر الخصوبة إذا كانت هذه الحالة في الجانبين.

3. تمر الأعضاء التناسلية الظاهرة الذكرية والتناسلية عبر مرحلة محايدة وفيها يستحيل التمييز بين الجنسين. تأخذ هذه البنـــى المظهر المذَكّر تحت تأثير التستوستيرون، غير أنّ ولكنَّ المشتقّات متماثلة بين الذكور والإناث. تتضمن هذه المتماثلات ما يلي: (آ) البظرَ clitoris والقضيبَ: المشتّقين من الحديبة التناسلية و(ب) الشفرين الكبيرين والصّفن scrotum: المشتقين من التورمات التناسلية التـــي تندمج عند الذكر و(ج) الشفرين الصغيرين والإحليل القضيبي، المشتّقة من الطيّات الإحليلية التـــي تندمج عند الذكر. تكون الحديبة التناسلية أكبر عند الأنثى منها عند الذكر خلال المراحل الباكرة. وهذا ما يؤدي إلى غلط استعراف misidentification (تعيين هوية) الجنس بوساطة الفائق الصوت.

4. يتشكّل الرحم من اندماج الأجزاء السفلية من قنوات الكلوة الجنينية الموسّطة الإضافية paramesonephric ducts (قنوات موللر müllerian). وقد وُصِفَ العديد من الشذوذات، ويتألف أشيعها من قَرْنين رحميين (الرّحم ذو القرنين). تتضمّن مضاعفات هذا العيب صعوباتٍ في حصول الحمل، ومعدّلاً عالياً من الإجهاضات العفَويَّة، ومجيئاتٍ

جنينيةً شاذة يكون لجزء من الرّحم نهاية عمياء (قَرْن رُدِيمي rudimentary horn) في بعض الحالات. ويُسبّب مشاكل في الطمث وألماً بطنياً.

الفصل الخامس عشر

1. إن خلايا العرف العصبي هامة للنماء القحفي الوجهي لأنّها تسهم في تشكيل العديد من البنى في هذه النّاحية. وهي تُشكِّل جميع عظام الوجه والجزء الأمامي من قبو vault الجمجمة، والنسيجَ الضامَ الذي يعطي إطراز العضلات الوجهية. وتسهم أيضاً في العقد العصبية القحفية، والسحايا meninges، والأدمة، والأرومات السنيّة odontoblasts وسَدَى الغدد المشتقة من الجيبات البلعومية. وإضافة لذلك، تهاجر خلايا العرف من ناحية الدماغ المؤخّر في الطّيات العصبية إلى الناحية البطنانية لتسهم في فصل الناحية المخروطية الجذعية conotruncal region من القلب إلى الأوعية الأبهريّة والرئوية. ولسوء الحظ، يبدو أن خلايا العرف سريعة التَأثُّر بعددٍ من المركّبات بما في ذلك الكحول والريتينويدات، ربما بسبب عوزها لأنزيمات الكاتالاز Catalase والسوبر أوكسيد ديسموتاز superoxide dismutase التي تَكْنُس الجذور الحُرّة. يحصل العديد من العيوب القحفية الوجهية بسبب أذيّات على الخلايا العرفية ويمكن أن تتصاحب مع شذوذات قلبية بسبب مشاركة هذه الخلايا في تخلّق القلب.
2. يمكن أن يكون لدى الطفل شذوذ داي جورج DiGeorge، الّذي يتميز بهذه الأنماط من العيوب القحفية الوجهية وبغياب جزئي أو تام للنسيج التوتي thymic إنَّ غياب النسيج التوتي هو الّذي يؤثر على الجهاز المناعي، ممّا يؤدي إلى حدوث عداوى كثيرة. أذية خلايا العرف العصبي هي السبب المرجح للمتوالية، إذ تسهم هذه الخلايا في نماء جميع هذه البِنَى، بما في ذلك سَدَى التوتة (السَّعْتريَّة) وقد تبيّن تجريبياً أنّ الماسخات مثل الكحول هي السبب في حدوث مثل هذه العيوب.
3. غالباً ما يكون الأطفال المصابون بفلوح clefts الخطّ المتوسّط للشفة، متخلفين عقلياً. تتصاحب الفلوح النّاصفة median بفَقْدان بِنَى الخطّ المتوسّط الأخرى، بما في ذلك الموجودة في الدماغ يغيب كامل الخطّ المتوسّط القحفي، في شكله الوخيم (الأقصى)،

ويندمج البُطينان الجانبيان لنصفي الكرة المخيّة في بطين وحيد، وهي الحالة التـــي تدعى اندماج مقدّم الدّماغ holoprosencephaly. وتنجم فلوح الخط المتوسط التـــي تحدث عندما تبدأ الطيّات العصبية القحفية بالتشكّل (في حوالي اليوم 19-21) عن فقدان نسيج الخطّ المتوسّط في ناحية الصفيحة أمام القردود prechordal.

4. المرجّح أن يكون الطفل مصاباً بكيسه درقية لسانية نجمت عن تقهقر غير تام للقناة الدرقية اللسانية. يمكن لهذه الكيسات أن تتشكّل في أي مكان على طول خط نزول الغدّة الدرقية خلال هجرتها من ناحية الثقبة العوراء foramen cecum للّسان إلى موضعها في العنق. يجب تمييز الكيسة عن النسيج الغُدِّي المنتبذ ectopic، والذي يمكن أن يبقى كذلك على طول هذا المسلك.

الفصل السادس عشر

1. يتضمن صغر صيوان الأذن microtia عيوب الأذن الظاهرة التـــي تتراوح من أذن صغيرة تامّة التَشَكُّل إلى غياب الأذن (انعدام الأذن anotia). تحدث عيوب أخرى في 20% إلى 40% من الأطفال المصابين بصغر الصيوان و/أو غياب الأذن، وتتضمن طيفاً عينياً أذنياً فقْرياً (صِغر الجسم وشق الوجه hemifacial microsomia). ويمكن للعيوب القحفية الوجهية فيها أن تكون غير متناظرة. ولما كانت الأذن الظاهرة مشتقة من بروزات hillocks على القوسين البلعوميين الأوّلين، التـــي تتشكّل بمعظمها من خلايا العرف العصبي، فهذه المجموعة الخلوية تؤدي دوراً في معظم تشوهات الأذن.

الفصل السابع عشر

1. تتشكّل العدسة من ثخانة في الأديم الظاهر (لوحاء العدسة lens placode) قريباً من القديح البصري. يمكن أن يبدأ تحريض العدسة باكراً جداً، ولكنَّ تماسها مع القديح البصري يؤدي دوراً في هذه العملية بالإضافة للحفاظ على العدسة وتمايزها. فإذا فشل القديح البصري في التماس مع الأديم الظاهر أو إذا تمزّقت disrupted الإشارات الجزيئية والخلوية الأساسية لنماء العدسة، فإن العدسة لن تتشكّل.

2. إنَّ الحميراء Rubella أي الحصبة الألمانية معروفة بتسبُّبها بحدوث السَّاد cataract، وصغر المُقْلَة والصمم الخلقي والتشوهات القلبية. يضع التَعَرُّض أثناء الأسبوع الرابع إلى الثامن الذُرِّيَّة offspring في خطر حدوث واحد أو أكثر من هذه العيوب الولادية.
3. حالما يصل القُديح البصري إلى الأديم الظاهر السّطحي، فإنَّه يَنغَمدُ invaginates، ويشكّل على طول سطحه البطناني شقّاً يمتد على طول السُّويقة البصريّة. ويصل من خلال هذا الشق شريان الزُّجاجية إلى الغرفة الأمامية للعين. يتنكّس الجزء القاصي من شريان الزّجاجية hyaloid artery وينغلق الشّق المشيموي choroid fissure باندماج حوافه في الحالة السّويّة. إن لم يحدث هذا الإندماج، تَحْدث الثُلاَمات colombas. يمكن أن تحدث هذه العيوب (الفلوح) في أي مكان على طول الشقّ. إن حدثت في الناحية القاصية، فهي تشكّل ثلامات القزحيّة. وإن حدثت أقرب للناحية الدّانية، فهي تُشكّل ثلامات الشبكيّة retina، والمشيمية choroid، والعصب البصري بحسب امتدادها. إنّ حدوث طفرات في PAX2 يمكن أن تسبّب ثلامات العصب البصري ويمكن أن تكون مسؤولةً عن أنماط أخرى أيضاً. وكذلك تتعلق الطفرات في هذا الجين بالعيوب الكلوية والمتلازمة الكلوية الثلامية.

الفصل الثامن عشر

1. يبدأ تشكّل الغدّة الثديّية على شكل تبرعم في البشرة ضمن اللّحمة المتوسّطة المستبطنة للبشرة underlying mesenchyme. تتشكّل هذه البراعم في الحالة السويّة في الناحية الصّدرية على طول حافة متثخّنة من الأديم الظاهر، هي الخط الثَديُّي أو خطّ اللّبن. يمتدّ هذا الخط أو الحافة من الإبط إلى الفخذ على جانبـي الجسم. تظهر أحياناً مواقع إضافية لنمو بشروي بحيث تظهر حلمٌ إضافية (كثرة الحلمات polythelia) وأثداء إضافيّة (كثرة الأثداء polymastia). تظهر هذه البنـى الإضافية دائماً على طول الخطّ اللّبنـي (الحرف الثديـي) وعادة في النّاحية الإبطيّة. وكذلك تحدث حالات مشابهة عند الرّجال.

الفصل التاسع عشر

1. إنَّ الأعصاب القحفية والنّخاعية متماثلة تشريحياً، ولكنّها تختلف في أنّ الأعصاب القحفية أقلّ اتّساقاً في كثير من تركيبها. تتوضّع العصبونات المحرّكة القحفية والنخاعية في الصّفائح القاعدية للجهاز العصبـــي المركزي CNS. وتتوضّع العقد الحسيّة المشتقّة من العرف العصبـــي خارج الجهاز العصبـــي المركزي. تتشابك synapse ألياف من العصبونات الحسيّة مع عَصبونات في الصفائح الجناحية للنّخاع والدّماغ. هناك ثلاثة أعصاب قحفية (VIII وII وI) حسيّة بالكامل، بينما تكون أربعة منها (XII, XI, VI, IV) حركيّة بالكامل، وثلاثة (X, IX, VII) لها ألياف حركيّة وحسيّة ولاوديّة parasympathetic، وواحد (III) له مكوّنات حركية ولاوديّة فقط. وبالمقابل فإنَّ لكل عصب نخاعي ألياف حركية وحسيّة.
2. يُجرى البزل النخاعي مابين الفقرة القطنية الرابعة L4 والفقرة القطنية الخامسة L5، إذ إنّ النخاع ينتهي في المستوى بين الفقرة القطنية L2 إلى الفقرة القطنية L3. وهكذا يمكن الحصول على السائل النخاعي عند هذا المستوى من دون إحداث أذيّة للحبل (النّخاع). يُخْلق هذا الحيّز لأنّه بعد الشهر الثالث، لا يتطاول النّخاع الذي يمتد منذ البداية على كامل طول العمود الفقري بالسرعة نفسها لتطاول السحايا والعمود الفقري وبذلك ينتهي النّخاع عند البالغ في المستوى L2 إلى L3.
3. إنَّ الأساس الجنينـــي لمعظم عيوب الأنبوب العصبـــي هو تثبيط inhibition انغلاق الطيّات العصبية عند المسمّات neuropores القحفية والذنبية. ولذا تحدث عيوب في البنَى المحيطة، تؤدي إلى غياب الدّماغ وبعض أنماط القيلات الدماغية والسِّنْسِنة المشقوقة الكيسيّة. تُصاحب عيوبٌ عصبيّة وخيمة الشذوذاتِ في هذه النواحي. يمكن تشخيص عيوب الأنبوب العصبي، التـــي تحدث في حوالي 1000/1 ولادة، قبل الولادة بوساطة الأمواج الفائقة الصوت وبوجود مستويات مرتفعة من ألفا – فيتوبروتين في دم الأم وفي السائل السلوي. وقد أظهر دليل حديث أن التزوّد يومياً بحوالي (400) µg من حمض الفوليك الذي يبدأ قبل شهرين من الحمل يقي مما يزيد عن 70% من هذه العيوب.
4. تنجم هذه الحالة، أي مَوَه الرأس، عن انسداد مجرى السّائل الدّماغي الشوكي من البطينين

الجانبيين عبر ثقبة مونرو والمسال المخيّ cerebral aqueduct إلى ضمن البطين الرّابع ثمّ خارجاً إلى الحيّز تحت العنكبوتيّة. حيث يُعاد رشفه وامتصاصه. يحدث الانسداد في معظم الحالات في المسال المخيّ في الدّماغ المتوسّط، ويمكن أن ينجم عن أسباب وراثية جينية (X-linked recessive مُتَنَحي مُرتبط بـ X) أو بسبب عدوى فيروسيّة (الفيروس المُضَخِّم للخلايا) وداء المقوّسات toxoplasmosis.

مصادر الصور والأشكال Figure Credits

الشكل 6.1: منسوخ بالإذن من غيلهارت، كولينز، جينسبورغ، مبادئ الوراثيّات الطبية، الطبعة الثانية. بالتيمور: ويليامز & ويلكينز، 1998 : 199.

الشكل 7.1: موافقة د. كاثلين راو، قسم الأطفال جامعة نورث كارولينا.

الشكل 11.1: منسوخ بالإذن من مكوسيك، متلازمات كلاينفلتر وتيرنر، مجلة الداء المزمن 12: 50، 1960م.

الشكل 12.1: منسوخ بالإذن عن مكوسيك متلازمات كلاينفلتر وتيرنر. مجلة الدّاء المزمن 12: 52، 1960.

الشكل 13.1: بموافقة د.ج غورلين، قسم الباثولوجيا الفموية والوراثيّات، جامعة مينيسوتا.

الشكل 15.1: بموافقة د.ل فان ديك، وآ- ويكتور، مركز هنري فورد للعلوم الصحيّة.

الشكل19.1 C: ج. منسوخ بالإذن من روس، رومريل، كاي. الهستولوجيا: النص والأطلس. الطبعة الثالثة، بالتيمور: ويليامز ويلكنز 1995 : 684.

الشكل 22.1: معدّل عن فاوسيت. بلوم وفاوست: المرجع في الهستولوجيا. فيلاديلفيا: ساونديرز 1986.

الشكل 24.1: معدّل عن سليرمونت. دورة الظهارة النّاقلة للمني عند الرّجل. المجلة الأمريكية للتشريح 112: 35، 1963.

الشكل 3.2 آ و ب. منسوخ بالإذن عن فان بليركوم. موتّا. الأسس الخلوية لتوالد الثّدييات. بالتيمور: أوربان وشفارزينبيرغ، 1979.

الشكل 5.2 A: آ. بموافقة د.ب موتّا.

الشكل 7.2 A: آ. بموافقة د. يكسمان ونويز، جامعة فانديربيلت.

الشكل 7.2: ب. منسوخ بالإذن من هيرتغ، روك بيضتان بشريتان في المرحلة السابقة للزُّغب العمر النمائي حوالي سبعة وتسعة أيّام، على التوالي. مشاركات في علم الجنين 31 : 65، 1945. بموافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 9.2 A وB: موافقة د. كارولين زيوميك، شرطة جينزيم ترانسجينيسيس.

الشكل 10.2 A: منسوخ بالإذن من هيرتغ، روك، آدمز. وصف لـ 34 بيضة بشرية خلال الأيام الـ 17 الأولى من النماء. المجلة الأمريكية للتشريخ 98 : 435، 1956. موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن، DC.

الشكل 2.3: منسوخ بالإذن من هيرتغ، روك بيضتان بشريتان في المرحلة قبل، عمرهما النمائي حوالي سبعة وتسعة أيام، على التوالي، مشاركات في علم الجنين 31 : 65، 1945 موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن، DC.

الشكل 5.3: منسوخ بالإذن من هيرتج، روك. بيضتان بشريتان في المرحلة السابقة قبل للتزغب، عمرهما النمائي حوالي (11) و(12) يوم، على التوالي. مشاركات في علم الجنين 29 : 127، 1941، موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 7.3: منسوخ بالإذن من هيرتج، روك، آدمز وصف لـ (34) بيضة بشرية خلال الأيام الـ (17) الأولى من النماء. المجلة الأمريكية للتشريح 98 : 345، 1965 موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل 8.3: معدّل عن هاملتون، موسّمان، علم الجنين البشري، بالتيمور: ويليامز & ويلكينز 1972.

الشكل 2.4 B: منسوخ بالإذن من هيوسر. جنين ماقبل الجُسيدات مع قناة حبلية نهائية. مشاركات في علم الجنين 23 : 253، 1932، موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن، DC.

الشكل 3.4 C وD: موافقة د. سوليك، قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 6.4: موافقة د. ميخائيل كوهين، معهد السرطان الوطني، بيثيدا.

الشكل 7.4: منسوخ بالإذن من نيرس، كيللر، دي روبرتس. الجين هوميوبوكس الوزّاني (غوزكويد) المسيطر على هجرة الخلايا في أجنّة القيطَم (برمائي) خلية 72 : 491-503، 1993.

الشكل 8.4: منسوخ بالإذن من هيرمان، نمط تعبيرِ الجين براشيري في جميع الأجنة الطّافرة. 1991.

الشكل 10.4: موافقة د. ميخائيل، كوهين. المعهد الوطني للسرطان، بيثيسدا.

الشكل 11.4: منسوخ بالإذن من سميث،

جيستلاند. شوين وولف. خريطة المصير الاستياقي للتلم البدئي للفأر عند اليوم 7.5 بعـد الحمل. الديناميات النمائية201 : 279. 1994.

الشكل 12.4: موافقة د. سوليك. قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 12.4: منسوخ بالإذن من كينغ، مايس، التغيرات النمائية في الزّغابات المشيمائية والأعمدة الخلوية للقرد ريزوس. التشريح وعلم الجنين 165 : 376-361، 1982.

الشكل C 1.5: منسوخ بالإذن من هيوسر، جنين ما قبل الجُسيدات مع قناة حبلية نهائية. مشاركات في علم الجنين 23 : 253، 1932 موافقة معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.

الشكل A 2.5: مُعدّل بعد ديفنر.

الشكل B 2.5: معدّل بعد إينغلس.

الشكل C 2.5: موافقة د. سوليك، قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية. جامعة نورث كارولينا.

الشكل D 3.5 و E: موافقة د. سوليك. قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 4.5: موافقة د. سوليك. قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية. جامعة نورث كارولينا.

الشكل A 5.5: معدّل عن باين.

الشكل B 5.5: مُعَدّل عن كورنير.

الشكل A 6.5 وB: موافقة د. سوليك، قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 7.5: منسوخ بالإذن من بليشميت. مراحل النماء البشري قبل الولادة. فيلاديلفيا: ساوندر، 1961.

الشكل A 8.5 وB: التعديل عن سترتير. آفاق النّماء عند أجنّة بشرية: المجموعة العمرية XI، 13-20 جسيدة، والمجموعة العمرية XII، 21-29 جُسيدة.

مشاركات في علم الجنين 30 : 211، 1942.

الشكل 10.5: موافقة د. سوليك، قسم التشريح والبيولوجيا الخلوية، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 12.5: منسوخ بالإذن من كوسا، تاباكاخ. كيف يبتدأ تكوّن العضل عند الجنين؟ اتجاهات في علم الوراثة 12 : 218-223، 1996.

الشكل 14.5: مُعدّل عن جيلبرت. بيولوجيا النّماء ساندرلاند، ساانا وير 2000.

الشكل 19.5: منسوخ بالإذن من بليشميدت. مراحل النماء البشري قبل الولادة. فيلادلفيا: ساوندرز 1961.

الشكل A 20.5 وB: منسوخ بالإذن من ستريتر، آفاق النماء عند الأجنة البشرية : المجموعة العمرية XVIII, XVII, XVI, XV (النسيج الثالث من مَسْح مجموعة كارنيج) مشاركات في علم الجنين 32 : 133. 1948. بموافقة

معهد كارنيج في واشنطن، واشنطن DC.
الشكل 21.5: منسوخ بالإذن من بليشميدات مراحل النماء البشري قبل الولادة. فيلادلفيا: ساوندرز 1961.
الشكل 22.5: منسوخ بالإذن من كوليتا: شيميل، شارب التشريح الجزيئي لتعبير الجين HOX مجلة التشريح 184 : 15، 1994.
الشكل 23.5: منسوخ بالإذن من هاميلتون. موسمان علم الجنين البشري، بالتيمور: ويليام & ويلكنز، 1972.
الشكل 24.5: منسوخ بالإذن من ستارك. علوم الجنين شتوتغارت: جورج تيم 1965. الموافقة من ديتريش ستارك، أستاذ التشريح. جامعة فرانكفورت ماين.
الشكل 7.6: معدّل عن رامسي. المشيمة والأغشية الجنينية. اينغرينهيل: علم التّوليد. فيلادلفيا: ساوندر، 1965، وهاملتون، بويد، الشرايين الرحمية المشيموية البشرية الأرومية المغذية.
الشكل 19.6: منسوخ بالإذن من ستيفنسون، هال غودمان، التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها. نيويورك مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
الشكل 20.6: منسوخ بالإذن من ستيفنسون هال، غودمان التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها نيويورك، مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
الشكل 22.6: منسوخ بالإذن من ستيفنسون، هال غودمان، التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها نيويورك. مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.
الشكل 2.7 A: منسوخ بالإذن ستريسوغ ليتل الفصل (5) الكحول، الحمل، والمتلازمة الكحولية الجنينية. الطبعة الثانية المنهاج الدراسي في مدرسة الطب في معهد بروجكت كورك. (سلسلة محاضرات على الشرائح حول التثقيف الطبي البيولوجي) بيوميديكال: معاقرة الكحول وعواقبه الطبيّة. إنتاج مدرسة داروموث الطبيّة 1994.
الشكل 3.7 A -D: موافقة د.هيثم إمسيس قسم التوليد وطب النّساء مركز التثقيف الصّحي في إقليم ماونتن. أشفيل، NC.
الشكل 4.7 A وB: موافقة د. هيثم إمسيس، قسم التوليد وأمراض النساء. مركز التثقيف الصحي في إلقيم ماونتن، آشفيل NC.
الشكل 5.7 A وD: موافقة د. هيثم إمسيس قسم التوليد وأمراض النساء. مركز التثقيف الصّحي لإقليم ماونتن. آشفيل، NC.
الشكل 3.8: معدّل عن نودين. تآثرات ومضائر اللّحمة المتوسّطة المبيضيّة القحفية الوجهية، النماء 103 : 121-140، 1988.
الشكل 7.8 A وB: موافقة د. واركاني

منسوخ بالإذن من واركاني، التشوهات الخلقية. شيكاغو الكتاب السنوي للمنشورات الطبيّة 1971.

الشكل 9.8: منسوخ مع الموافقة من مونيك، شيل طفرات مستقبل عامل النمو الأرومي الليفي في الاضطرابات الهيكلية البشرية. اتجاهات في علم الوراثة 20 : 308-313، 1995.

الشكل 11.8: منسوخ بالإذن من ستيفنسون. هال، غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها. نيويورك : مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.

الشكل 14.8 A وC: موافقة د. سوليك، قسم التشريح وبيولوجيا الخلية، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 15.8: معدّل عن جيلبرت. بيولوجيا النماء.

سوندرلاند. سينافير 2000.

الشكل 16.8: شوبين، تابين، كارول فوسيل. جينات الأطراف الحيوانية وتطورها: Nature 388 : 639-648، 1997.

الشكل 17.8: منسوخ بالإذن من هويغ سميريل خرائط قوّة فاعليّة الإشارة الوضعية في نماء برعم جناح الدّجاج. مجلة علم الجنين والمورفولوجيا التجريبيّة 87: 163-174، 1985.

الشكل 19.8: منسوخ بالسماح من ستيفنسون. هال. غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلّقة. نيويورك: مطبعة جامعة أوكسفور 1993.

الشكل 20.8: بموافقة د. إيلس – وورث: قسم الأطفال. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 22.8: بموافقة د. نانسي تشيشير. قسم التوليد وأمراض النساء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 2.9: منسوخ بالسماح من كوشو، تاجباكيش بوكينغ – هام. كيف يبتدأ التخلّق العضلي في الجنين؟ اتجاهات في علم الوراثة 12 : 218-223، 1996.

الشكل 5.9 A وB: منسوخ بالسماح من لانغمان، ويردمان. أطلس التشريح الطّبي. فيلادلفيا : 1978.

الشكل 6.9: موافقة د. سوليك. قسم بيولوجيا الخلية والنماء، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 7.9: موافقة د. ناكاياما، قسم الجراحة، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 2.10 D و E: موافقة جينيفر بيرغون.

قسم بيولوجيا النماء والخلية. جامعة نورث كارولينا الشكل 3.10: موافقة د. لاسي قسم الجراحة. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 1.11 A: موافقة د. سوليك قسم بيولوجيا النماء والخلية جامعة نورث كارولينا.

الشكل 2.11 E: موافقة جينيفر بورغون. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 4.11: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 6.11 A وC: معدّل عن كرام، تجزؤ الجذع والمخروط وتشكّل الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين في القلب البشري. المجلة الأمريكية للتشريح 71 : 343-942.

الشكل 6.11 D وE: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء جامعة نورث كارولينا.

الشكل 7.11 A وB: معدّل عن كرامر. تجزؤ الجذع والمخروط وتشكّل الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين في القلب البشري. المجلة الأمريكية للتشريح 71 : 343، 1942.

الشكل 7.11 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 9.11: معدّل عن مارفن. داي روكو، غارديز، بوش لاسار، تثبيط فعالية Wnt يحرّض تشكّل القلب من الأديم المتوسّط الخلفي. الجينات في النماء 15 : 319، 2001.

الشكل 12.11 B وD: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 16.11 B وC: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 17.11 B: موافقة د. سوليك قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 22.11 A وC: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 26.11 A وC: تجزؤ الجذع والمخروط وتشكّل الجزء الغشائي للحاجز بين البطينين في القلب البشري. المجلة الأمريكية للتشريح 71 : 343، 1942.

الشكل 29.11 C وD: موافقة د. نانسي تشيتشير قسم التوليد وأمراض النساء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 13-3 D و E موافقة جينيفر بورغون. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 16.13: منسوخ بالسماح من آغور. أطلس غرانت للتشريح الطبعة العاشرة بالتيمور: ليبنكوت ويليامز & ويلكينز 1999: 107.

الشكل 19.13 مُعَدّل عن جيلبرت، بيولوجيا النماء سوندرلاند، سينافير 2000.

الشكل 26.13 B وC: موافقة جينيفر بورغوون قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.

الشكل 29.13: منسوخ بالسماح من آغور. أطلس غرانت للتشريح. الطبقة التاسعة. بالتيمور: ويليامز & ويلكينز 1991: 123.

الشكل 31.13 C: موافقة د. لاسي. قسم

الجراحة جامعة نورث كارولينا.

الشكل 35.13: موافقة د. ناكاياما قسم الجراحة جامعة نورث كارولينا.

الشكل 36.13 D وE: منسوخ بالسماح من نيفلييشتين، فيربك. النماء الجنيني السّوي والشاذ للمستقيم والشرج عند الأجنّة البشرية. مبحث المسخيّات.

الشكل 37.13 A وB: منسوخ بالسماح من نيفلشثين النماء الجنيني السّوي والشاذ للمستقيم والشرج عند الأجنّة البشرية. علم الإمساخ 57 : 70-78، 1998.

الشكل 3.14 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 8.14 A وB: منسوخ بالسماح من ستفنسون غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها. نيويورك، مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.

الشكل 9.14 D وE: منسوخ بالسماح من ستيفنسون غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة بها. نيويورك. مطبعة جامعة أوكسفورد. 1993.

الشكل 10.14 D: موافقة د. سوليك قسم الخلية وبيولوجيا النماء جامعة نورث كارولينا.

الشكل 11.14 C: منسوخ بالسماح من ستيفنسون غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة نيويورك: مطبعة جامعة أوكسفورد، 1993.

الشكل 16.14 A وB: منسوخ بالسماح من ستيفنسون غودمان. التشوهات البشرية والشذوذات المتعلقة. نيويورك. مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.

الشكل 17.14 A وD: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 25.14: منسوخ بالسماح من جروج، ويلسون تحديد الجنس والتمايز. فيزيولوجيا الإنجاب. نيويورك. مطبعة رافن 26-3 : 1988.

الشكل 32.14 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 34.14 A وC: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 35.14 B: موافقة د. غورلين. قسم الباثولوجيا الفموية وعلم الوراثة. جامعة مينيسوتا.

الشكل 40.14 E: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 1.15: معدّل عن نودن – تآثرات اللّحمة المتوسّطة القحفية الوجهيّة الطيريّة ومصيرها. النّماء 103 : 140-121، 1988. شركة البيولوجيا المحدودة.

الشكل 2.15 A: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 2.15 B: معدّل عن نودن. تآثرات

ومصير اللحمة المتوسطة القحفية الوجهية الطيريّة. النماء. 103 : 140-121، 1988 شركة بيولوجيا المحدودة.
الشكل 25.15: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
الشكل 6.15: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
الشكل 12.15: منسوخ بالسماح من كروملوف. الجينات HOX وتشكل النّمط في النّاحية الخيشومية من رأس الفقرة. اتجاهات في علم الوراثة 90 : 106-112، 1993.
الشكل 13.15: معدّل عن ترينور، كروملوف. الجينات HOX خلايا العرف العصبي، وتثبيط القوس الخيشومية. رأي حديث في بيولوجيا الخلية 13 : 698، 2001.
الشكل 16.15 A: موافقة د. وراكاني منسوخ بالسماح من واركاني. التشوهات الخلقية. شيكاغو المنشورات الطبية في الكتاب السنوي.
الشكل 16.15 B وD: موافقة د. غورلين قسم الباثولوجيا الفموية والوراثيات. جامعة منيسوتا.
الشكل 17.15 C وD: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
الشكل 21.15 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.
الشكل 22.15 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء، جامعة نورث كارولينا.
الشكل 23.15 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
الشكل 25.15 C وD: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا التشريح. جامعة نورث كارولينا.
الشكل 26.15 C وD: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
الشكل 27.15 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
الشكل 29.15 A وC: موافقة د. ادجيرتون. قسم الجراحة الرأسية. جامعة فيرجينيا.
الشكل 29.15 F وD: موافقة د. غورلين. قسم الباثولّوجيا الفموية وعلم الوراثة. جامعة مينيسوتا.
الشكل 33.15: منسوخ بالسماح من لانغمان، ووردیمان أطلس التشريح الطبي. فيلادلفيا 1978.
الشكل 1.16 A: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.
الشكل 2.16 D وE: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 3.16 F وG: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 8.16: منسوخ بالسماح من مور: التشريح الموجّه سريرياً، بالتيمور. ويليامز وويلكنز 1992.

الشكل 10.16 E وG: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 11.16 D-A: موافقة د. غورلين قسم الباثولوجيا الفموية وعلم الوراثة، جامعة مينيسوتا.

الشكل 1.17 D وE: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 2.17 C-A: نماء العين البشرية. الطبعة الثالثة، الجمعيّة البريطانية الطبيّة نيويورك: غرون وستراتون 1974.

الشكل 3.17: معدّل عن مان نماء العين البشرية، ط3 الجمعية الطبية البريطانية، نيويورك، غرون وستراتون 1974.

الشكل 4.17 A وB: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 5.17: معدّل عن مان. نماء العين البشرية، ط3 الجمعية الطبية البريطانية. نيويورك. غرون وستراتون 1947.

الشكل 9.17: معدّل عن أشيري. Pax6 ينير الطريق لنماء العين. رأي حديث في بيولوجيا الخلية 2001.

الشكل 10.17: معدّل عن آشيري، بادان، غروس PAX6 ينير الطريق لنماء العين، رأي حديث في بيولوجيا العين 2001.

الشكل 12.17: منسوخ بالسماح من ستيفنسون. التشوهات الخلقية والشذوذات المتعلقة به. نيويورك مطبعة جامعة أوكسفورد 1993.

الشكل 1.19 A وB: معدّل عن إينغلاس.

الشكل 1.19 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 2.19 E: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 3.19 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 4.19: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 5.19: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 6.19 B: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 8.19 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 14.19: رُسِم مرة ثانية عن كاناب.

التَنوُّع . الطراز في النخاع النّامي. العلوم 4، ، 111، 1996.

الشكل 6.19. A و B: موافقة د. سيلليرز. قسم الوراثيّات الطبيّة والجزيئية. مشفى غويس لندن.

الشكل 20.19 C: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 26.19 D: موافقة د. سوليك. قسم الخلية وبيولوجيا النماء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 31.19: منسوخ بالسماح من كروملاوف، الجينات HOX وطراز التشكّل في الناحية الخيشومية من الرأس الفقري. اتجاهات في علم الوراثة 106-112، 1993.

الشكل 32.19: مرسوم ثانية من فينكلشتاين بوسينيللي من رأس الذبابة إلى الدماغ الأمامي للثدييّات: قصة الـ otd و otx اتجاهات في علم الوراثة 1994.

الشكل 33.19: رُسِم ثانية عن روبنشتاين، بيجي. إطراز الدماغ الأمامي الجنيني. رأي حديث في البيولوجيا العصبية 1998.

الشكل 34.19: رُسِم ثانية عن لومسدين إطراز محور الفقرات العلوم 1996.

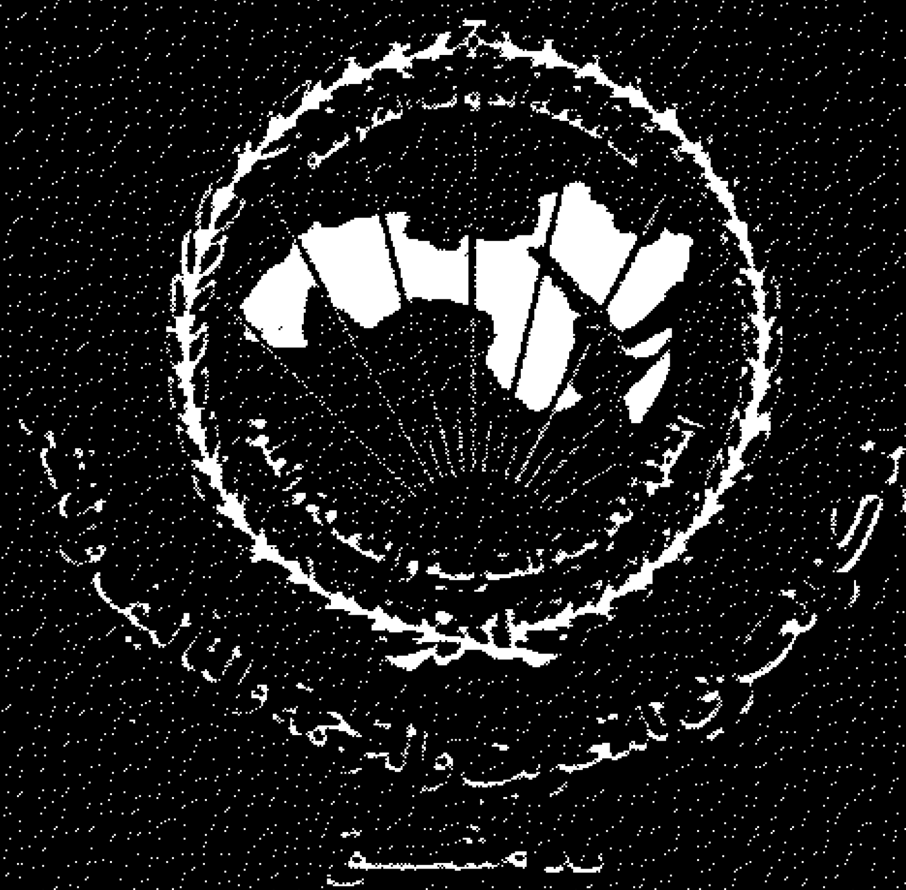
الشكل 37.19: موافقة د. نانس. قسم التوليد وأمراض النساء. جامعة نورث كارولينا.

الشكل 38.19: موافقة د. واركاني. التشوهات الخلقية. شيكاغو، الكتاب السنوي للمنشورات الطبية 1971.

الشكل 39.19: موافقة د. غورلين. قسم الباثولوجيا الفموية وعلم الوراثة، جامعة مينيسوتا.

الشكل 40.19: موافقة د. غورلين قسم الباثولوجيا الفموية وعلم الوراثة. جامعة مينيسوتّا.

الشكل 41.19: رُسِم ثانية عن كورديس الوراثيّات الجزيئية لنماء العصب القحفي عند الفأر. نات ريف_نيوريسكي 2001.




Bibliotheca Alexandrina
0647663